

THESIS

MÜNICH

1967

Der immunologische Nachweis
von Choriongonadotropin als
Schwangerschaftstest (Pregnosticon)
und seine Brauchbarkeit für
semiquantitative Bestimmungen

FRANK ZEITLMANN

LANE MEDICAL LIBRARY OF
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR
PALO ALTO, CALIFORNIA



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der I. Universitäts-Frauenklinik und Hebammenschule
der Universität München

Direktor: Professor Dr. med. W. Bickenbach

DER IMMUNOLOGISCHE NACHWEIS VON CHORIONGONADOTROPIN ALS
SCHWANGERSCHAFTSTEST (PREGNOSTICON) UND SEINE BRAUCH-
BARKEIT FÜR SEMIQUANTITATIVE BESTIMMUNGEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin verfaßt
und einer Hohen Medizinischen Fakultät
zu München

vorgelegt von
Frank Zeitlmann
aus München

München 1967

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Professor Dr. med. Rudolf Kaiser
Mitberichterstatter:	Professor Dr. med. Werner Bickenbach
Dekan:	Professor Dr. med. Kiese
Tag der mündlichen Prüfung:	6. Juni 1967

Diese Arbeit wurde auf Veranlassung und unter Leitung von Herrn

Professor Dr. med. Werner Bickenbach

an der I. Universitäts-Frauenklinik München ausgeführt.

Ich danke für die Überlassung des Themas und die großzügige Förderung der vorliegenden Untersuchungen.

Ferner schulde ich Dank Herrn Professor Dr. Rudolf Kaiser für seine Unterstützung, sowie Herrn Dr. Erhard Daume für wertvolle Anregungen.

Meinen
lieben Eltern

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	1
I. Der immunologische HCG-Nachweis	2
a) Das menschliche Choriongonadotropin	2
b) Verschiedene Entwicklungsversuche immunologischer Nachweismethoden für HCG	2
c) Die Grundlagen des immunologischen HCG-Nachweises nach Wide und Gemzell	3
d) Das Handelspräparat "Pregnosticon" (PT)	6
II. Der Pregnosticontest als Schwangerschaftsnachweis und seine Überprüfung anhand klinischer Befunde	9
a) Treffsicherheit	9
b) Ergebnisse bei intakter Gravidität	11
c) Ergebnisse bei Extrauteringravidität	12
d) Ergebnisse bei Abortus incompletus	12
e) Ergebnisse bei Abortus imminens	12
f) Tabellarium	14
III. Die semiquantitative HCG-Bestimmung mit abgestuftem Pregnosticontest	25
a) Vorbemerkungen	25
b) HCG-Ausscheidung im Schwangerschaftsverlauf bei Verwendung von Aqua destillata sowie Männerharn als Verdünnungsmittel	26
c) HCG-Ausscheidung bei Aborten	27
d) HCG-Ausscheidung bei Extrauteringraviditäten	28
e) HCG-Ausscheidung bei Blasenmolen und Chorionepitheliomen	29
f) HCG-Ausscheidung bei Mehrlingsschwangerschaften	29
g) Tabellarium	30
Diskussion der Ergebnisse und Konsequenzen	46
Zusammenfassung	53
Literaturverzeichnis	54
Lebenslauf	

Abkürzungsverzeichnis

AZR	=	Aschheim-Zondek'sche Schwangerschaftsreaktion
EU	=	Extrauterin gravidität
HCG	=	Humanes Choriongonadotropin
HMG	=	Humanes Menopausengonadotropin
ICSH	=	Interstitialzellen stimulierendes Hormon
LH	=	Luteinisierendes Hormon
MH	=	Männerharn
PT	=	Pregnosticon ^R = immunologischer Schwangerschaftstest, den die Firma ORGANON herstellt.

Einleitung

Die Entdeckung, daß Urin gravider Frauen durch hohen Gonadotropingehalt charakterisiert ist, gelang ASCHHEIM und ZONDEK (3). Sie veröffentlichten im Jahre 1928 auch die nach ihnen benannte biologische Nachweisreaktion für Gonadotropin, die Aschheim-Zondeksche-Reaktion (AZR; Aschheim, 4), welche erstmals eine Schwangerschaftsdiagnose lange vor Auftreten der ersten "sicheren Schwangerschaftszeichen" ermöglichte und zwar mit einer Treffsicherheit von etwa 98 % (CREW; 17). Das Prinzip der AZR besteht in einer Stimulierung der Ovarien infantiler, weiblicher Mäuse durch Injektion von gonadotropinhaltigem Schwangerenurin. Die überstürzte Reifung der infantilen Ovarien ist an Blutungen in die rasch entwickelten Follikel, den sog. Blutpunkten, sowie am Auftreten von Corpora lutea nach 96-120 Stunden erkennbar. Modifikationen der AZR in methodischer Hinsicht sind z. B. der "Test am Kaninchen" nach FRIEDMAN (28), der "Test an der Ratte" nach Reiprich (FRANK, 36; KUPPERMAN, 48) und der "Test an der weiblichen Kröte" nach Hobgen (HOBSON, 37). Hingegen unterscheidet sich der "Krötentest" nach GALLI-MAININI (27) insofern prinzipiell von der AZR, als bei ihm das Testtier männlichen Geschlechts ist und der gonadotropinhaltige Testurin hier eine Spermaausschüttung in die Kloake bewirkt. Trotz verbesserter Methode und der Verkürzung der Reaktionszeit auf 2-6 Stunden, die den "Krötentest" nach Galli-Mainini und dessen Modifikation als Test an *Rana exculenta* L. (BICKENBACH, 7) gegenüber der AZR auszeichnen, ist der immunologische Gonadotropinnachweis (Pregnosticon), der in dieser Arbeit beschrieben wird, ein weiterer Fortschritt, weil er den Untersucher von der Tierhaltung unabhängig macht. Auch ist er zur Erkennung bestimmter pathologischer Schwangerschaftsvorgänge bedeutend einfacher abgestuft, d. h. semiquantitativ, auszuführen als die biologischen Tests.

I. Der immunologische HCG-Nachweis

a) Das menschliche Choriogonadotropin

Als ASCHHEIM und ZONDEK (3) im Jahre 1927 im Blut und Urin schwangerer Frauen eine gonadotrop wirkende Substanz nachwiesen, nahmen sie an, daß diese im Hypophysenvorderlappen gebildet würde. Später gelang der eindeutige Nachweis, daß die Chorionzotten der Plazenta die Bildungsstätte des HCG sind, wahrscheinlich die Langhansschen Zellen derselben. Außer der normalen Plazenta produzieren auch Blasenmole (HAMBURGER, 33; HOBSON, 37, 38) Chorionepitheliom (SIEGMUND, 77; HOBSON, 39) und einige Tumoren des Hodens (HEIDRICH et al, 35; HAMBURGER, 34) in großen Mengen HCG, das ebenfalls im Harn ausgeschieden wird. Sehr früh in der normalen Schwangerschaft, nämlich etwa am 60. Tag nach dem ersten Tag der letzten, normalen Periode, erreicht die HCG-Synthese der Plazenta ein Maximum und sinkt nach einigen Wochen wieder stark ab (AUGUSTIN, 5; DICZFALUSY, 22). Es besteht eine enge Beziehung zwischen der HCG-Konzentration in Plazenta, Blutserum und Urin (DICZFALUSY und TROEN, 23). Die physiologische Wirkung des HCG ist noch nicht endgültig geklärt; im allgemeinen wird ein luteotroper Effekt angenommen, der die Produktion und Sekretion des Progesterons durch das Corpus luteum in der Frühgravidität steuert. HCG hat in seiner Wirkung große Ähnlichkeit mit einem weitgehend gereinigten Luteinisierungshormon (LH), ohne mit diesem identisch zu sein. Nach GOT (31) sowie GOT und BOURRILLON (32) stellt HCG ein Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von 30 000 dar.

Der erste internationale Standard für HCG wurde 1938 geschaffen durch die Definition, daß eine Internationale Einheit (IE) derjenigen Aktivität entspricht, die in 0,1 mg des Standardpräparates enthalten ist (League of Nations, Memorandum 1938/39).

b) Verschiedene Entwicklungsversuche immunologischer Nachweismethoden für HCG

Die ersten Versuche einen immunologischen Schwangerschaftstest zu entwickeln, gehen zurück auf das Jahr 1902. Sie wurden von LIEPMANN (53) angestellt und von OPITZ (68) modifiziert und scheiterten ebenso wie die späteren Bemühungen von EHRlich (24) und ZONDEK (88) am Mangel genügend gereinigter HCG-Präparate zur spezifischen Immunisierung von Antikörper-Spendertieren.

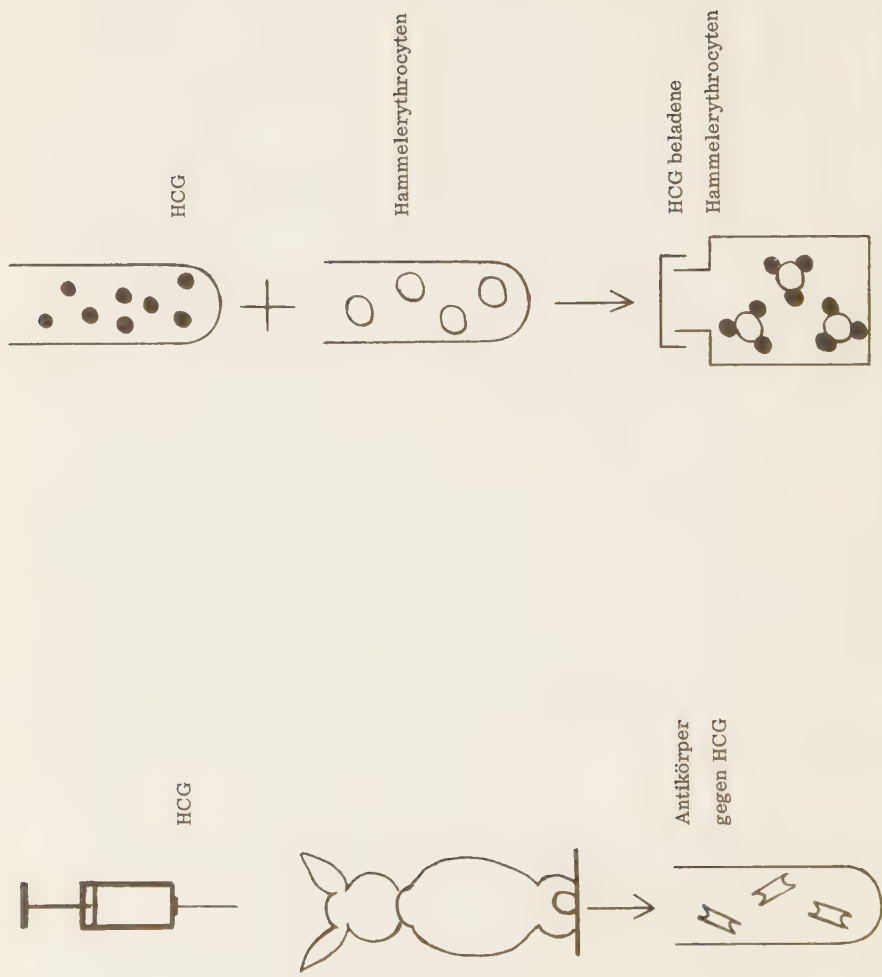
Im Jahre 1947 gelang aber dann BUSSARD und GRABAR (15) der Nachweis, daß HCG als Proteohormon die Eigenschaft eines Antigens besitzt, das "echte" Antikörper bildet. Es folgten Veröffentlichungen von immunologischen Nachweismethoden für die beiden Proteohormone Insulin (ARQUILLA und STAVITSKY, 2) und Somatotropin (READ und STONE, 73). Schließlich erkannten GOT und Mitarbeiter (31) durch immunoelektrophoretische Untersuchungen, daß ein HCG-Präparat sich erst dann als immunologisch "rein" erweist, wenn seine biologische Aktivität 12 000 IE/mg beträgt.

Schon im nächsten Jahr erschienen aus vier verschiedenen Laboratorien fast gleichzeitig vorläufige Berichte über den immunologischen Nachweis von HCG aus Urin bzw. Blutserum. Zwei der angewandten Nachweismethoden beruhen auf der Hemmung von Erythrocytenagglutination (WIDE und GEMZELL, 84, 85; SUJERCYNSKA und SAMOCHOWIEC, 81), einmal handelt es sich um eine Komplementbindungsreaktion (BRODY und CARLSTRÖM, 11, 12) und einmal um eine Gel-Präzipitation (Mc KEAN, 42). In den Folgejahren wurden neben Modifikationen obiger immunologischer Systeme noch die Immunelektrophorese (MIDGLEY et al, 62) und die Fluoreszenztechnik (MIDGLEY et al, 63) zum HCG-Nachweis angewandt.

c) Die Grundlagen des immunologischen HCG-Nachweises nach Wide und Gemzell

Der immunologische HCG-Nachweis nach WIDE und GEMZELL (85) stellt eine spezielle Anwendung der indirekten Agglutination nach BOYDEN (10) dar. Letzterem gelang die Kombination der Antikörperbindungs- bzw. Antikörperablenkungsreaktion (Landsteiner) mit dem Phänomen der unterschiedlichen Sedimentation von Erythrocyten in einen hemisphärischen Reagenzglasboden, je nach deren physikalischem Zustand, der sich durch das Auftreten oder Ausbleiben einer Antigen-Antikörperreaktion (Hämagglutination) in typischer Weise ändert (SALK; 75). Damit hatte Boyden einen makroskopischen Nachweis einer Antikörperbindungsreaktion bzw. deren Hemmung geschaffen. Das Reaktionssystem in vitro nach Wide enthält zunächst zwei Komponenten:

- 1) Hammelerythrocyten, die mit HCG beladen sind, nach Vorbehandlung mit Formalin und Gerbsäure.
- 2) HCG-antikörperhaltiges Kaninchenserum, das durch längere Behandlung von Kaninchen mit HCG (Immunisierung) gewonnen wurde.



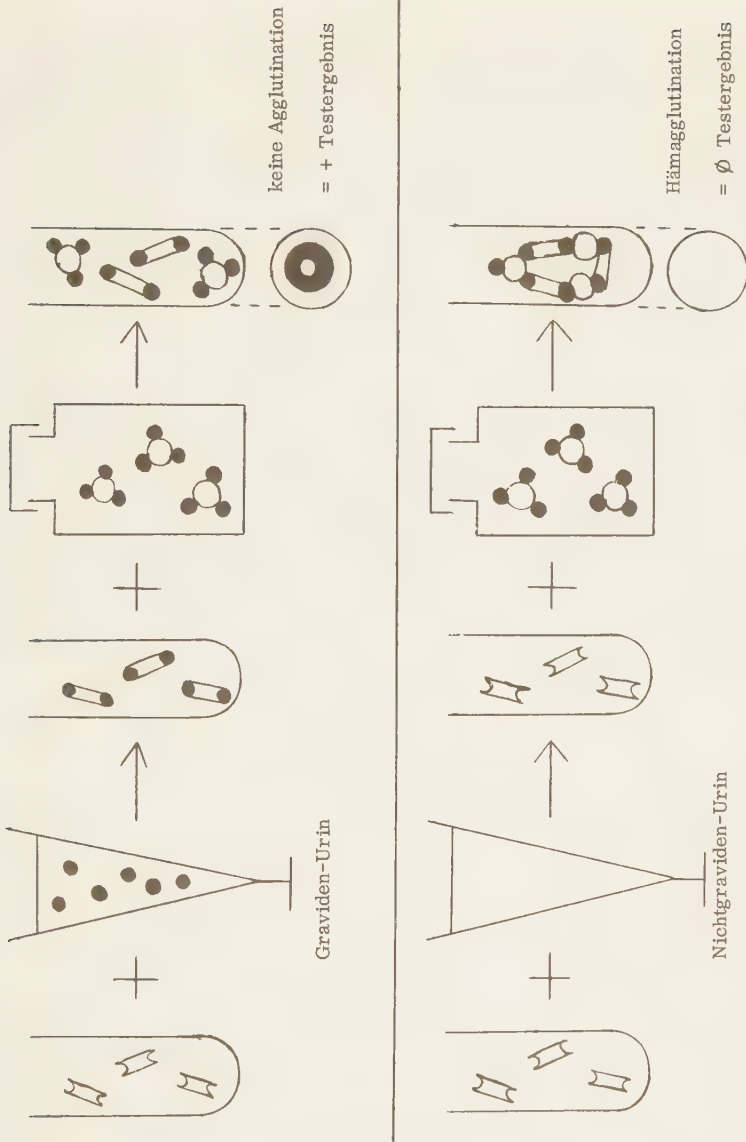


Abb. 1 Prinzip des immunologischen Schwangerschaftstests.

Dargestellt in Anlehnung an DAUME (20) und MEAN et al. (61)

Gibt man diese beiden Komponenten in einem Phosphatpuffermilieu von PH 6 zusammen und schüttelt gut durch, so entsteht eine Antigen-Antikörperreaktion zwischen dem auf den Hammelerythrocyten sitzenden HCG und den HCG-Antikörpern des Kaninchenserums in Form einer sog. Hämagglutination, deren Wesen noch unerforscht ist. Sie ist durch folgendes schwache Sedimentationsbild im hemisphärischen Boden des Reagenzglases charakterisiert: Durchsichtiger, schwach rosa, homogener Film ohne sichtbare Begrenzung. Wird diesem System als weitere Komponente ein Prüfharn zugefügt, der kein HCG enthält, so läuft die sogenannte Hämagglutination in gleicher Weise ungestört ab und ergibt das gleiche Sedimentationsbild, das also anzeigt, daß im Prüfharn kein HCG vorhanden ist.

Ist jedoch im Prüfharn HCG enthalten, so tritt bei Zusammengabe der drei Komponenten HCG-Antikörper, HCG-haltiger Prüfharn und HCG-beladene Hammelerythrocyten eine Antigen-Antikörper-Reaktion zwischen dem HCG im Urin und den HCG-Antikörpern ein. Dabei werden die Antikörper gebunden und verbraucht, sodaß sie nicht mehr mit dem auf den Hammelerythrocyten sitzenden HCG reagieren und agglutinieren können. Die folglich nicht agglutinierten Hammelerythrocyten sedimentieren jetzt unter Bildung eines scharf markierten, dunkelbraun-roten Ringes im Reagenzglasboden und zeigen ein positives Testergebnis, d.h. die Anwesenheit von HCG im Prüfurin, an (Abb. 1).

d) Das Handelspräparat "Pregnosticon" (PT)

α) Agentien

Die Firma ORGANON entwickelte die oben beschriebene HCG-Nachweismethode weiter. Die Agentien wurden durch Gefriertrocknung in eine haltbare Form gebracht. In den Handespäckungen befinden sich Ampullen mit trocken gefrorenem Kaninchenserum, das HCG-Antikörper enthält, sowie Flakons mit trocken gefrorenen Hammelerythrocyten, die mit HCG beladen sind und schließlich eine Pufferlösung von PH 6,4.)

β) Testansatz

Vor dem Ansetzen des Testes suspendiert man die Hammelerythrocyten durch Einpipettieren von 4 ml der mitgegebenen Pufferlösung in ein Flakon. Der Test wird jetzt

wie folgt ausgeführt: 0,1 ml der zu untersuchenden Morgenurinprobe wird in eine Ampulle mit dem Kaninchenserum gegeben und anschließend 0,4 ml der Erythrocytensuspension dazu pipettiert. Nach kurzem Schütteln wird die Ampulle sodann für 2-3 Stunden in einen Spiegelständer gestellt, in dem das Sedimentationsbild am Gläschenboden abgelesen werden kann. Da das Absinken der Erythrocyten zur Erzielung glatter Konturen ungestört vor sich gehen muß, soll der Ständer bis zur Beurteilung absolut erschütterungsfrei aufgestellt werden.

γ) Beurteilung des Testergebnisses

Wie bereits geschildert, bedeutet ein durchsichtiger, schwach rosa, homogener Film ohne Konturen ein negatives Ergebnis, während ein scharf markierter, dunkelbraun-roter Ring einen positiven Befund anzeigt. Ein zweifelhaftes Ergebnis liegt vor, wenn sich ein schmaler Randsaum gebildet hat oder wenn bizarre Konturen auftreten; hier ist eine Wiederholung des Tests vorzunehmen. PHILADELPHY und LOEWIT (69) stellten fest, daß Pregnosticonteste an frischgelassenem Urin das gleiche Ergebnis zeigten wie Wiederholungsreaktionen nach einigen Tagen mit demselben Urin.

δ) Empfindlichkeit

Die Agentien des PT sind so aufeinander abgestimmt, daß der Test bei 800 ± 100 IE HCG/Liter Urin positiv wird, wenn der Vorschrift entsprechend 0,1 ml Testurin in der Probe angesetzt wird. Nach Angaben von WIDE (84) liegt bei einer Schwangerschaft ab 38. Tag post menstruationem bei normal langem Zyklus die HCG-Ausscheidung sicher über 1000 IE HCG/l Urin. Das Ergebnis eines PT ab 38. Tag post menstruationem ist somit als verläßlich zu betrachten.

ε) Spezifität

Dieser immunologische HCG-Nachweis ist nicht spezifisch für HCG, sondern erfaßt auch Gonadotropin hypophysären Ursprungs (WIDE, 84)! Es liegt hier eine Kreuzimmunität zwischen HCG und hypophysärem Gonadotropin (und zwar der Fraktion des ICSH-Zwischenzellen stimulierenden Hormons) vor. Da Frauen bereits im Klimakterium und besonders nach der Menopause große Mengen hypophysären Gonadotropins (Human menopausal gonadotropin, HMG) ausscheiden, kann ihr Urin einen positiven

PT ergeben, obgleich keine Schwangerschaft vorliegt (WIDE, 84). Um sich unter diesen Umständen vor falschen Resultaten zu sichern, wird empfohlen, den PT bei Frauen ab 40 Jahren mit einer Urinprobe auszuführen, die zuvor zu gleichen Teilen mit Wasser verdünnt wurde. Ein so angesetzter Test wird bei 1600 IE HCG/l Urin positiv, was zur Schwangerschaftsdiagnose eine immer ausreichende Empfindlichkeit ist, während die möglichen HMG-Konzentrationen unter dieser Schwelle liegen, also keinen positiven PT verursachen können. Weitere, jedoch seltene Zustandsbilder mit erhöhter ICSH-Ausscheidung sind: Das vom Ovar ausgehende Chorionepitheliom, teilweise das bei beiden Geschlechtern vorkommende Dysgerminom, sowie das Seminom (vgl. S. 48).

II. Überprüfung von Pregnosticon-Ergebnissen anhand klinischer Befunde

a) Treffsicherheit

Im Routinelaboratorium der I. Universitätsfrauenklinik in München wurden in der Zeit vom 1. 1. 1963 bis 30. 4. 1964 2086 Pregnosticonteste durchgeführt und später von uns anhand klinischer Befunde, wie sie in den Journalen aufgezeichnet waren, überprüft. Entsprechend der Testvorschrift des PT wurden folgende Punkte streng berücksichtigt:

- 1) Trübe Urine wurden gefiltert
- 2) Nur Morgenurin wurde getestet
- 3) Die Glasgeräte wurden nicht mit Netzmitteln gespült
- 4) Die Tests wurden erschütterungsfrei auf einem gesonderten, sonst unbenutzten Wandbord aufgestellt, wo sie auch vor starker Wärmeeinwirkung geschützt waren.
- 5) Bei Frauen über 40 Jahre wurden die Urine mit Wasser verdünnt
- 6) Zur Schwangerschaftsdiagnose wurden nur Urine ausgewertet, die nach dem 37. Tag nach der letzten, normalen Menstruation (bei normaler Zykluslänge) gelassen wurden.

Die von 1195 Frauen untersuchten 2086 Harnproben zeigten 1166mal ein positives und 920mal ein negatives Ergebnis im PT. Die Aufschlüsselung der Testergebnisse nach Diagnosen sind aus Tab. 1 zu ersehen.

Zur statistischen Beurteilung der Treffsicherheit des PT können ausschließlich solche Fälle herangezogen werden, deren klinisch verifizierte Diagnose nur ein Testergebnis zulassen, d. h. entweder

- 1) nur positives Testergebnis möglich (Fälle von intakter oder nur vorübergehend gestörter Gravidität- vgl. Tab. 1, Zeilen A und B) oder
- 2) nur negatives Ergebnis möglich (Fälle ohne Schwangerschaftsgeschehen- vgl. Tab. 1, Zeile K)

Als falsch wurden Pregnosticonergebnisse angesehen, die

- 1) negativ waren trotz Bestehens einer intakten Gravidität jenseits des 37. Tages nach der letzten normalen Periodenblutung bei einer Zykluslänge von 30 Tagen und weniger;

2) positiv waren, ohne daß klinisch zum Zeitpunkt des Testes oder auch im weiteren Verlauf ein Anhalt für ein Schwangerschaftsgeschehen bestand.

Nicht gewertet bei Erhebung der Treffsicherheit wurden 15 positive Ergebnisse bei Frühgraviditäten, die zum Zeitpunkt der Untersuchung klinisch nur wahrscheinlich, jedoch noch nicht gesichert waren und in ihrem weiteren Verlauf nicht kontrolliert werden konnten (Tab. 1, Spalte I). Welch unerwartete Fehlerquellen die Beurteilung der Treffsicherheit des PT erschweren können, zeigt der beobachtete Fall einer Nicht-graviden, die unter dem eigenen Namen den Urin einer Graviden abgab, in der betrügerischen Absicht, eine Schwangerschaft testiert zu bekommen.

Wir haben jede Diskrepanz zwischen Pregnosticonresultaten und der klinischen Diagnose der Fälle so gut als möglich nachgeprüft und kamen bei 15 Ergebnissen zum starken Verdacht, daß es sich um Fehlbestimmungen handelt; bei 3 weiteren konnte dies eindeutig nachgewiesen werden. So finden wir (vgl. Tab. 2) für 1066 PT bei 18 Fehlbestimmungen eine Treffsicherheit von 98,3 %. Sortiert nach dem Testergebnis errechnet sich für positive PT eine Treffsicherheit von 97,4 % und für negative von 99,0 %.

In einer vergleichbaren Arbeit von BÜRGER (14) wird für eine Serie von 728 ausgewerteten PT eine Treffsicherheit von 98,1 % ausgewiesen, wenn man 2 PT herausnimmt, die Bürger als falsch positiv wertet, obgleich es sich bei diesen Fällen um Frauen über 40 Jahre handelt, sodaß der Urin hätte verdünnt werden müssen.

Wir versuchten mögliche Ursachen der in unserem Material aufgetretenen Fehlbestimmungen zu eruieren.

α) Bei den 12 falsch positiven Testen (Tab. 3 + 4) lautete die klinische Diagnose 5mal Adnexitis; in weiteren 5 Fällen handelte es sich um Ovarialcysten; die beiden restlichen betrafen gesunde Frauen.

Betrachten wir die Gesamtzahl der Tests, die bei der Diagnose "Adnexitis" durchgeführt wurden, so zeigt sich, daß die 5 falschen Resultate 157 richtig negativen gegenüber stehen. Die 5 falsch positiven Tests bei Ovarialcysten ergeben sich aus einem Material von 44 PT bei "Adnextumoren", von denen 24 als Ovarialcysten diagnostiziert werden konnten. Die Verlässlichkeit eines positiven PT ist damit bei der Diagnose Adnexitis 96,8 % und bei Ovarialcysten ca. 80 %, liegt also ungünstiger als der Wert für die Gesamtzahl der positiven PT, der 97,4 % beträgt.

Bei nicht bestätigtem Verdacht auf eine Extrauterin gravidität (Tab. 8) waren die PT in 3 Fällen positiv, in weiteren 3 Fällen zunächst positiv, später negativ. Es handelte sich dabei teilweise um die bereits besprochenen falsch positiven Teste ohne erkennbare Ursache. Wir sind dazu übergegangen, bei Verdacht auf eine EU oder bei Ovarialcysten den PT mit 1:1 wasserverdünntem Urin anzusetzen, um vor Falschresultaten, die eventuell auf einer vermehrten Ausscheidung von hypophysärem Gonadotropin beruhen, gesichert zu sein. Ob die PT in den obigen Fällen tatsächlich falsch waren, kann jedoch mit letzter Sicherheit nicht entschieden werden, denn wir können nicht ausschließen, daß unter Umständen doch eine EU vorgelegen hat, die in weiterem Verlauf resorbiert wurde. Aus diesem Grunde wurden auch 3 Fälle von klinischer EU nicht gewertet, die operiert wurden, da sie klinisch wie ektopische Schwangerschaften imponierten, bei denen jedoch histologisch kein Schwangerschaftsprodukt nachgewiesen werden konnte.

- ß) Auf die 6 falsch negativen PT, die bei normaler Gravidität gefunden wurden, folgten bei späteren Untersuchungen des PT in allen Fällen richtig positive Ergebnisse (Tab. 5).

Es ließen sich in unserem Material keine Ursachen für die Fehlbestimmungen erkennen. In der Literatur werden verschiedene Möglichkeiten für falsch positive PT angegeben, die wir in der Diskussion (s. S. 47) ausführlich darstellen.

b) Ergebnisse bei intakter, intrauteriner Gravidität

Wir prüften die Abhängigkeit des Testergebnisses vom Stadium der Schwangerschaft. Die Auswertung des PT von 22 Frühgraviditäten mit Amenorrhöedauer zwischen 31 und 42 Tagen zeigt, daß der PT bei Zykluslängen unter 31 Tagen jenseits des 37. Tages p.m. mit Sicherheit positiv ist. In einem Fall, mit einer Zykluslänge von 40 Tagen, war der PT am 39. Tag p.m. noch negativ (Tab. 6). Im 2. Schwangerschaftstrimenon wurde bei 28 Frauen ein PT angesetzt; in allen Fällen fand sich positives Ergebnis. Auch bei 7 Schwangeren im 3. Trimenon fiel der PT 6mal positiv aus; bei einer Gravidität jedoch zunächst 3mal negativ und erst dann richtig positiv (Tab. 7). Die Zuverlässigkeit des PT für die Diagnose intakte Gravidität beträgt bei 461 ausgewerteten intakten, bzw. nur vorübergehend gestörten Graviditäten 98,7 % (Tab. 2).

c) Ergebnisse bei Extrauteringraviditäten

Bei 30 Patientinnen mit histologisch gesicherter Extrauteringravidität fanden wir prae operationem nur in 3 Fällen ausschließlich negative Ergebnisse, während 22 Fälle nur positiv und 5 Fälle teils positiv, teils negativ waren (Tab. 8a). Über die falsch positiven PT bei unbestätigtem EU-Verdacht siehe oben.

d) Ergebnisse bei Abortus incompletus

Von 652 Reaktionen, die bei Fällen von Abortus incompletus angestellt wurden, lautet das Ergebnis 393 (= 60 %) mal positiv und 259 (= 40 %) mal negativ (Tab. 1, Zeile G). In 10 Fällen ist nach Abgang der Frucht noch ein Pregnosticonstest angesetzt worden (Tab. 9a). Es zeigt sich, daß auch 5 Tage nach Fruchtabgang noch ein positives Testresultat möglich ist. Auch nach Abrasio wegen stattgehabtem Abortus fanden sich positive Ergebnisse und zwar in einem Fall noch am 10. Tag nach Abrasio (Tab. 9b). Durch Auswertung der Abortus-Anamnesen wurde untersucht, ob eine Abhängigkeit zwischen dem Ergebnis des PT und der Dauer der vorangegangenen Blutung besteht. Eine Relation ergab sich nicht: Es zeigt sich, daß nach einer 60tägigen Blutung der PT noch immer positiv sein kann, während andere Fälle mit nur eintägiger Blutungsdauer bereits negative Testergebnisse brachten. Die Verteilung der positiven und negativen PT in Abhängigkeit von der Blutungsdauer, die anamnestisch bei incompleten Aborten ermittelt wurde, ist in Abb. 2 graphisch dargestellt.

e) Ergebnisse bei Abortus imminens

Bei Abortus imminens wurden insgesamt 312 PT durchgeführt. 121 PT betrafen Fälle, bei denen die Gravidität bestehen blieb. Dabei waren 120 PT positiv und 1 Test negativ, der entsprechend den eingangs genannten Auswertungskriterien als falsch gezählt wurde. 149 PT betrafen Fälle, die in weiterem Verlauf mit Fruchtausstoßung endeten. Von diesen waren 146 positiv und 3 negativ, die nicht als falsch gewertet wurden, da angenommen werden darf, daß zum Zeitpunkt der Testausführung die HCG-Ausscheidung die kritische Schwelle von 800 IE/l Urin bereits unterschritten hatte. 42 positive PT bei Abortus imminens konnten nicht überprüft werden, da über den weiteren klinischen Verlauf keine Angaben vorlagen.

f) Über unsere Erfahrungen mit der Anwendung des PT bei Blasenmolen, Chorionepitheliomen und Mehrlingsschwangerschaften wird im Zusammenhang mit semiquantitativen Bestimmungen berichtet.

DIAGNOSE	ZAHL der PATIENTINNEN				ZAHL der REAKTIONEN			
	L)	+	Ø	Su. falsch	L)	+	Ø	Su. falsch
A) Intakte Gravidität a) unter 38 Tage p.m. oder bei Zykluslänge von >30 Tagen	1	4	3	8	1	4	4	9
b) ab 38. Tag p.m. bei anamnese.								
Zykluslänge von >30 Tagen	14	243	3	260	3	14	335	5 354
B) Abortus imminens-später intakte Gravidität		46	1	47	1		120	1 121
C) Abortus imminens-später Abortus incompletus		57	3	60			146	3 149
D) Abortus imminens-Verlauf nicht bekannt		25	0	25			42	0 42
E) Abortivei		3	3	6			6	8 14
F) Missed Abortion		11	5	16			16	17 33
G) Abortus incompletus		179	102	281			398	259 652
H) Blasenmolen (alle erst post abrasionem)		3	0	3			7	16 23
I) Extrauterin-gravidität		28	4	32			70	14 84
K) Kein Schwangerschaftsgeschehen		12 445	457	12			12 593	605 12
Summe		626	569	1195			1166	920 2086 18

Tab. 1 Die Ergebnisse der PT, die in der Zeit vom 1. 1.1963 bis 30. 4. 1964 durchgeführt wurden, aufgeführt nach klinischen Diagnosen

L) = Diagnose ungesichert

Diagnose	Autor	Testzahl mit Ergebnis + ø	Treffsicherheit	Summe	Summe
Intakt. Gravid.		455	6 (f) 98,7 %		
Nichtgravid.	Zetlmann	12 (f) 593	98,0 %	von 1066 falsch 18	
	Treffsicherheit	97,4 % 99,0 %		98,3 %	
Intakt. Gravid.		265	10 (f) 96,4 %		von 1794 falsch 32
Nichtgravid.	Bürger	4 (f) 449	99,1 %	von 728 falsch 14	
	Treffsicherheit	98,5 % 97,8 %		98,1 %	98,2 %

Tab. 2 Die Treffsicherheit des Pregnosticontests in dem von uns sowie von BÜRGER (14) ausgewerteten Material; (f) = Fehlbestimmungen

Klinische Diagnosen		Patientenzahl mit falsch + Ergebnis	
Oberbegriff	exakte Diagnose	Oberbegriff	exakte Diagnose
Adnexitis	absc. Salp. oophoritis	5	1
	Salpingo oophoritis		1
	Ovarialabszess		1
Ovarialcyste		5	
	Luteincyste		1
	fragl. Corp. lut. Cyste		1
	Dermoidcyste		1
kein path. Befund		2	

Tab. 3 Klinische Diagnosen der 12 Fälle, die einen falsch positiven
Pregnosticon-test ergaben

Patient	Alter	L. P. (v. l. P.)	PT-Ergebnisse		Bemerkungen
			falsch	richtig	
Kon.	20	26.3.63 (23.2.63)	+ 29.3.63	(+) 28.3.63 (+) 29.3.63 (+) 2.4.63 Ø 1:5 2.4.63	Diagnose: Adnexitis Douglaspunktion Ø Abrasionshistologie: proliferierendes Endometrium
Ple.	45	Anfang Dez. 1963	+ 30.12.63	Ø 31.12.63	Abrasio am 3.1.: unregelmäßig aufgebaute Mucosa
Wag.	22	15.12.63	+ 11.1.64	(+) 10.1.64 Ø 13.1.64 Ø 24.1.64	Op. - Histologie v. 13.1.: Abszed. Salpingo-Oophorit. Enteneigroße Ovarialcyste, die sich völlig zurückbildet
Bir.	28	22.4.63 (1.3.)	+ 23.4.63	(Ø nach Zentrifu- gation) (+) 24.4.63 Ø 2.5.63 Ø 7.5.63	nächste Periode am 26. 5. 63
Bre.	34	11.3.63 8.2.63	+ 18.3.63	Ø 18.3.63 Ø 19.3.63	Diagnose: Salpingo-Oophoritis bilateralis
Geo.	35	März 63	+ 28.9.63		Diagnose: Adnexitis; angeblich seit letzter Kohabitation im Mai Menometrorrhagien
Kan.	28	1.3.63	+ 10.4.63	Ø 13.4.63	Diagnose: Ovarialcyste links mit Tubenverschuß Hist.: Ovarielles Gewebe mit Corpus albicans und Follikel- cyste

Tab. 4 Nachweis der falsch positiven PT (12 falsch positive Ergebnisse bei 12 Patientinnen)

Patient	Alter	L. P. (v. l. P.)	PT-Ergebnisse		Bemerkungen
			falsch	richtig	
Kow.	19	1.10.63	+ 29.10.63	(+) 30.10.63	Diagnose: laut Op. - Befund Lateincyste eines Ovars Hist.: Akute phlegmonöse Salpingitis; kein Anhalt für spezifischen Prozeß
Tzo.	25	10.1.63	+ 30.1.63	Ø 1:10, 30.1.63	Op. - Hist.: Dermoidcyste
Lam.	30	keine Amenorrhoe	+ 18.4.64	Ø 20.4.64	Diagnose: Adnextumor, der sich spontan zurückbildet (Corp. luteum cyste ?)
				Ø 20.4.64	
				Ø 22.4.64	
Tra.	20	1.11.63	+ 25.12.63	Ø 27.12.63	Ovarialabszeß
		(4.10.63)			
Kron.	32	Partus am			
		25.2.64	+ 8.4.64		Zustand post partum

Fortsetzung Tab. 4

Patient	Alter	L. P.	PT-Ergebnisse		Bemerkungen
			falsch	richtig	
Dul.	29	16.7.63	Ø 23.1.64	+ 24.1.64	Diagnose: Gravidität 28. Woche (10.4.64 Geburt eines reifen Kindes)
Schw.	19	23.11.63	Ø 23.1.63	+ 18.2.64	Diagnose: Gravidität 61 Tag
Wag.	23			+ 19.3.64	Nachuntersuchung: 18.2.63 Gravidität 13. Woche
				+ 1:5, 21.3.64	
				+ 1:5, 25.3.64	
			Ø 1:5, 28.3.64		Abortus imminens am 28.3., später intakt
			Ø nativ 28.3.64		
				+ 1:5, 1.4.63	
Bur.	36	18.6.63	Ø nativ 13.1.64,	Ø 1:5, 10.1.64	Intakte Gravidität
			Ø nativ 14.1.	Ø 1:5, 14.1.	
			Ø nativ 16.1.	(+) 1:5, 16.1.	
				Ø 1:5, 16.1.64	

Tab. 5 Nachweis der falsch negativen Ergebnisse (6 falsch negative PT-Ergebnisse bei 4 Patientinnen)

a)

Graviditätsdauer in Tagen post menstr.	31	34	35	36	36	37	37	37	39	39
Pregnoticontest-Ergebnis	Ø	Ø	+	+	+	Ø	+	+	Ø	+
Zykluslänge in Tagen	30	25-33	28-30	26-31	30	30	22	29	40	22-41

b)

Graviditätsdauer in Tagen p. m.	40	41	42
Pregnoticontest-Ergebnis	+	+	+
Zahl der Fälle	3	4	5

Tab. 6 a Vergleich der PT-Ergebnisse bei 10 Schwangerschaften der ersten 39 Tage (nach der letzten Regel)
mit der Zykluslänge dieser Frauen

b Die PT-Ergebnisse bei 12 Schwangeren zwischen 40. und 42. Schwangerschaftstag (nach letzter Regel)

	Tage							Wochen							Trimenon				
	31	34	35	36	37	39	40	41	42	6	7	8	9	10	11	12	13	2.	3.
Schwangerschaftsdauer	31																		
Zahl der + Ergebnisse			4	2	2	1	3	4	5	26	21	28	27	19	16	13	7	28	7
Zahl der Ø Ergebnisse	1	1		1	1	1						1						3	

Anmerkung: Die 3 negativen Ergebnisse im 3. Trimenon stammen von der gleichen Patientin, die positiven von 7 verschiedenen

Tab. 7 Testergebnisse bei Schwangerschaften verschiedener Dauer
(gerechnet ab erstem Tag der letzten Regel)

	Patienten		Reaktionen		
	Su.	+ Ø	teils + falsch teils Ø	Su. + Ø	falsch
a) histologisch gesicherte					
Extrauteringravidität					
prae op.	30	22	3	5	82 69 13
post op.	2	1	1		2 1 1
b) Verdacht auf EU;					
Schwangerschaftsgeschehen nicht sicher bestätigt	6	3	3	3	19 6 13 3

Tab. 8 Testergebnisse bei Extrauteringraviditäten

a) Diagnose histologisch gesichert

b) Schwangerschaftsgeschehen nicht bestätigt

a)

Tage nach Fruchtabgang	1	3	4	5
Fälle mit erstem Ø Ergebnis			1	
Fälle mit letztem + Ergebnis	1	1	3	1

b)

Tage nach Abrasionstag

(Abrasionstag = 0)

4 10

Fälle mit letztem + Ergebnis

1 1

Tab. 9 Testergebnisse bei Fällen von Abortus incompletus

a) Nach Fruchtabgang

b) Nach Abrasio

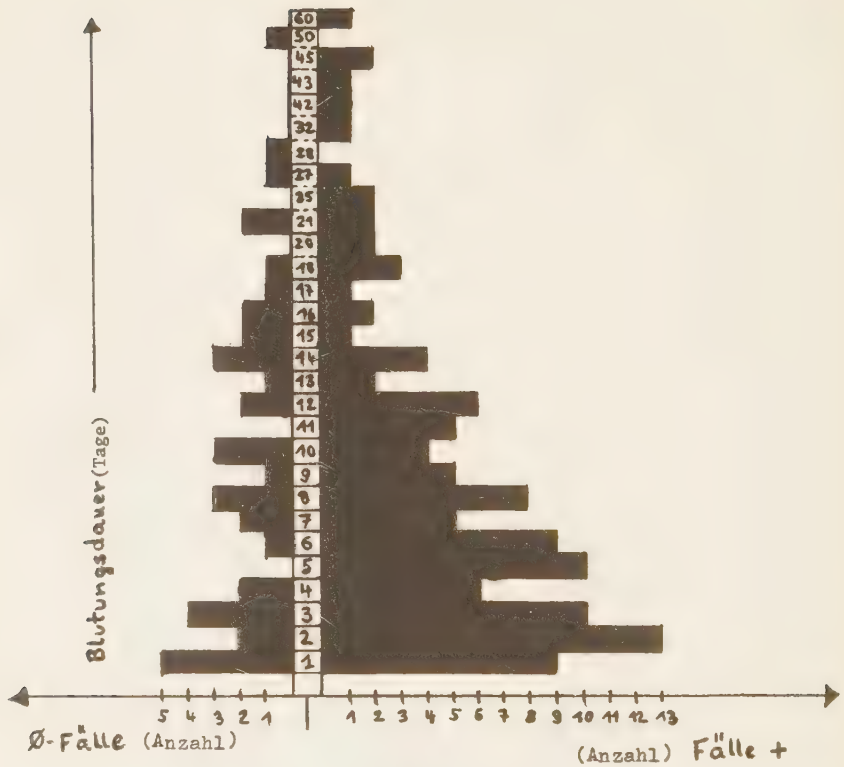


Abb. 2 Die Daten der Tab. 10

Anzahl	Blutungsdauer (Tage)														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
letztmals +-Ergebn.	9	13	10	6	10	9	5	8	5	4	5	6	2	4	1
bereits Ø-Ergebn.	5	2	4	2		1	2	3	1	3		2	1	3	2
Anzahl	Blutungsdauer (Tage)														
	16	17	18	20	21	25	27	28	32	42	43	45	50	60	
letztmals +-Ergebn.	2	1	3	2	2	2	1		1	1	1	2		1	
bereits Ø-Ergebn.	2	1	1		2		1	1						1	

Tab. 10 Testergebnisse bei Fällen von Abortus incompletus in Relation zur Blutungsdauer

III. Die semiquantitative HCG-Bestimmung mit abgestuften Pregnosticontest (PT)

a) Vorbemerkungen

Bestimmte biologische Schwangerschaftsreaktionen können durch abgestuftes Verdünnen des Testurins zur grobquantitativen Feststellung der ausgeschiedenen HCG-Menge dienen. Dazu eignen sich besonders die Aschheim-Zondeksche-Reaktion (vgl. HIRSCHMAN; 36) und die Konsuloff-Reaktion (vgl. CAPELLEN, 16). Von diagnostischem Wert ist die Kenntnis der ausgeschiedenen HCG-Menge bei Verdacht auf Blasenmole (ZONDEK, 87; HAMBURGER, 33; HOBSON, 37, 38; DELFS, 21) und Chorionepitheliom (SIEGMUND, 77; DELFS, 21; HOBSON, 39), weil sie dabei oft abnorm erhöht ist. Dies wurde aber auch beobachtet bei Mehrlingsschwangerschaften (FOSCO, 25; JONES, 41; BORTH, 9), bei diabetischer Schwangerschaft (WHITE, 83) und bei Eklampsie (SMITH, 78; LORAINÉ, 55). Erniedrigte HCG-Ausscheidungen können den Verdacht auf Extrauterin gravidität oder Abortus incompletus stützen (LAHAM, 49).

Mit dem Pregnosticon kann durch abgestufte Verdünnungen des zu testenden Urins dessen HCG-Gehalt semiquantitativ bestimmt werden, ähnlich wie andere Titerbestimmungen durch Verdünnungsreihen in der Serologie seit langem durchgeführt werden. Statistische Berechnungen der Vertrauensgrenzen für die im abgestuften PT vorliegende Versuchsanordnung hat WIDE (84) publiziert. Danach betragen die Vertrauensgrenzen für eine 1:2 Verdünnungsreihe beim Vergleich einer unbekannten HCG-Lösung mit einem Standard 60-166 % (für $P = 0,05$). Da die Empfindlichkeit des PT auf 0,08 IE HCG/0,1 ml (entsprechend 800 IE/L) eingestellt ist, ergibt sich, daß das Urinvolumen, das in der Verdünnungsreihe den letzten einwandfrei positiven PT zeigt, eine HCG-Aktivität von 0,08 IE besitzt. Bei der Prüfung der Empfindlichkeit des PT stellt sich heraus, daß der Art des Lösungsmittels der HCG-Standardsubstanz besondere Bedeutung zukommt. Nach DAUME (18) reagiert wassergelöstes HCG gegenüber in Männerharn gelöstem erst bei der 6,3 fachen Konzentration und werden die im Standard-Präparat (des Instituts für Standardisierung, Max Planck Gesellschaft, Göttingen) deklarierten Einheiten voll nur bei Lösung in Männerharn gefunden. ^{†)}

^{†)} Hierzu ist zu bemerken, daß Daume wie auch wir nur die alten PT-Agentien zur Verfügung hatten, während die jetzt im Handel befindlichen Agentien, wie angegeben wird, auch bei wasserverdünnter HCG-Substanz die deklarierten Einheiten korrekt ermitteln, was jedoch VORHERR (82) aufgrund seiner Versuche bestreitet.

b) HCG-Ausscheidung im Schwangerschaftsverlauf bei Verwendung von Aqua destillata und Männerharn (MH) als Verdünnungsmittel

α) Um den oben erwähnten Unterschied der mit abgestuftem PT zu ermittelnden HCG-Aktivitäten - je nach Verwendung von H_2O oder Männerharn als Verdünnungsmittel - zu prüfen, haben wir in einer Untersuchungsreihe an 21 Graviden von unterschiedlich langer Amenorrhoe entsprechende Parallelbestimmungen durchgeführt. Bei jeder Gravididen wurde einmal der abgestufte PT bei H_2O -Verdünnung angesetzt und zum anderen bei MH-Verdünnung, wobei die Eigenaktivität des MH weniger als 15 IE HCG Äquivalent/l betrug, wie Daume (19) unter Anwendung des von ihm geprüften Konzentrationsverfahrens feststellte. Von den 21 ausgetiterten Gravididenurinen waren 3 übereinstimmend in der jeweils ersten Verdünnungsstufe bereits negativ (Schwangerschaft noch sehr jung bzw. schon im IX. Monat); die restlichen 18 Urine zeigten alle eine deutlich höhere HCG-Aktivität in der MH-Verdünnungsreihe als in der H_2O -Verdünnung (Tab. 11 u. Abb. 3). Der Aktivitätsunterschied bewegte sich zwischen 1600 und 156 800 IE HCG. Auch der Aktivitätsquotient erwies sich als inkonstant und lag zwischen 1,7 und 50,0, wobei wir mit steigender Aktivität eine in etwa proportionale Zunahme sehen (Abb. 4). Die Frage, warum nur die Verdünnung mit praktisch HCG-inaktivem MH zum Nachweis der vollen immunologischen HCG-Aktivität führt, konnte nicht untersucht werden.

β) Bei einer Schwangeren wurde im 2. und 3. Trimenon die HCG-Aktivität des Urins fortlaufend bestimmt, ebenfalls in simultanen Verdünnungsreihen mit H_2O und MH. Auch hierbei bestätigte sich, daß die Werte bei H_2O -Verdünnung niedriger liegen als bei MH-Verdünnung (Tab. 12 und Abb. 5). In der Zeit um die 11. Schwangerschaftswoche bestanden im beobachteten Fall klinische Zeichen eines drohenden Abortes und der PT war zu dieser Zeit sogar mit Nativurin negativ, obgleich sich die Gravidität bald normalisierte und ausgetragen wurde. Dies negative Ergebnis stellt eine Ausnahme dar, denn wie unter III c näher ausgeführt wird, fanden sich bei zusammen 86 Fällen von Abortus imminens bereits in der 1:5 Verdünnung nur ein negatives PT Ergebnis.

γ) Es wurden 19 intakte Graviditäten (zwischen 11. und 27. Woche) in Verdünnungen mit dem PT getestet. In der 1:5 Verdünnungsstufe wurde dabei kein negativer Befund erhoben (Tab. 13). Eine Austitrierung des HCG-Aktivitätsbereiches im Schwangerschaftsverlauf mittels abgestuftem immunologischem Test findet sich bei WIDE (24).

c) HCG-Ausscheidung bei Aborten

Als theoretisches Idealdiagnosticum für Schwangerschaftszustände ist ein Test zu denken, der den genauen HCG-Gehalt des Urins anzeigt und bei Sinken unter die Ausscheidungsnorm der intakten Gravidität den Abortus erkennen läßt. Dem steht leider zweierlei im Wege: Erstens variiert die untere Normgrenze mit der meist unbekannten Graviditätsdauer; zweitens ist der PT für ein exaktes Austitrieren zu teuer. Man behilft sich, indem für die verschiedene Differentialdiagnostik jeweils charakteristische Urinverdünnungen angesetzt werden. Für den in diesem Kapitel abzuhandelnden Versuch einer Differentialdiagnostik zwischen intakter und abortierter Schwangerschaft wählten wir als charakteristisch die HCG-Ausscheidungsgrenze von 4 000 IE/l, d. h. die Urinverdünnung 1:5.

α) In 38 Fällen von drohendem Abort, der im weiteren Verlauf jedoch nicht eintrat, wurden PT in der Verdünnung 1:5 angesetzt. Positives Resultat erhielt man in 36 dieser Fälle, während einmal in der Verdünnungsstufe 1:5 vorübergehend negatives und bei einer anderen Patientin zwischenzeitlich ein zweifelhaft positives Ergebnis abgelesen wurde (Tab. 14).

β) Weitere 50 Frauen mit Abortus imminens, deren Schwangerschaft später mit Fehlgeburt endete, wurden ebenfalls in der 1:5 Verdünnungsstufe getestet. Hier ergab sich der Befund fraglich positiv 3mal und positiv 47mal (Tab. 15). In 35 dieser Fälle war die Dauer der Blutung ex utero bekannt und es wurde geprüft, ob sie in Zusammenhang mit dem Testergebnis steht. Es fand sich keine Abhängigkeit des Ergebnisses von der Blutungsdauer, da selbst nach 36 tägiger Blutung noch die 1:5 Verdünnungsstufe positiv war, während diese in zwei Fällen von 11tägiger Blutung nur fraglich positives Resultat zeigte (Tab. 16).

γ) Auch bei Abortus incompletus können durch restliches Placentagewebe weiterhin große Mengen HCG ins Blut abgegeben und im Urin ausgeschieden werden. Die PT-Resultate nativer und abgestufter Reaktionen finden sich in Tab. 17, wo sie aufgeschlüsselt nach der anamnestischen Blutungsdauer eingetragen sind. Von 176 Reaktionen aus 1:5 Verdünnung waren 67 PT positiv und 109 negativ. Wir fanden auch nach 45tägiger Blutung noch positive PT in 1:5 Verdünnung, andererseits auch negativen Nativtest nach nur eintägiger Blutung. An 15 Frauen mit stattgehabtem Abortus incompletus untersuchten wir den HCG-Abfall post abrasionem, indem wir am Tag der Cürette, sowie am 3., 6. und 9. Tag danach abgestufte PT in den Verdünnungen 1:5, 1:2, 5 sowie nativ durchführten. Die Ergebnisse sind in Abb. 6 veranschaulicht. 5mal war der Nativtest bereits am Abrasionstag negativ; in 5 anderen Fällen dagegen noch die 1:5 Verdünnung positiv. In zwei Fällen erreichte der Titerabfall erst zwischen 3. und 6. Tag die Empfindlichkeitsschwelle des PT.

Aufgrund der dargestellten Beobachtungen mit abgestuften PT bei Aborten erscheint der Wert desselben für die Differentialdiagnostik intakte - oder vorübergehend gestörte - oder irreversibel gestörte Gravidität gering. Zwar spricht ein negativer PT in der Verdünnung 1:5 mit einer Sicherheit, die der Zuverlässigkeit des PT entspricht, gegen den Fortbestand der Gravidität aber ein positives Resultat in dieser Stufe beweist nicht das Gegenteil. So muß die Indikationsstellung für die Abortabrasio meist wie bisher am klinischen Bild orientiert sein. Wenn man in Zweifelsfällen auf das Absinken der ausgeschiedenen HCG-Aktivität unter 4000 IE/l (und damit negativen PT in der Verdünnung 1:5) warten will, muß man in der Mehrzahl der Fälle mit langen Beobachtungszeiten rechnen.

d) HCG-Ausscheidung bei Extrauteringraviditäten

Wie auf S. 12 ausgeführt wurde, fanden wir im unverdünnten PT bei 30 Extrauteringraviditäten nur in 3 Fällen negativen Befund. Demnach ist die Erkennung des Schwangerschaftsvorgehens auch in Fällen der EU mittels PT mit großer Sicherheit möglich. Nun war weiterhin zu klären, ob mittels abgestuften PT die Differentialdiagnose intakte Gravidität: EU entschieden werden kann. Es kamen 27 EU zur abgestuften HCG-Bestimmung. In der 1:5 Verdünnung fand sich 14mal positives und 8mal negatives Resultat, in einem Fall war sogar die 1:10 Verdünnung noch positiv (Tab. 18 a). Ver-

laufskontrolle einzelner Fälle zeigte, daß die HCG-Ausscheidung sehr wechselnd stark sein kann (Tab. 18 b). Aus diesen Beobachtungen ergibt sich, daß bei Verdacht auf EU der Test im Nativurin und in 1:5 Verdünnung anzusetzen ist. Negatives Resultat in 1:5 Verdünnung trotz Amenorrhoe von mehr als 40 Tagen spricht gegen Intrauterin-gravidität. Bei positivem Resultat muß der Test mehrmals in 1:5 Verdünnungsstufen wiederholt werden. Ist der Befund vorübergehend negativ, so spricht das ebenfalls gegen Uteringravidität.

e) HCG-Ausscheidung bei Blasenmolen und Chorionepitheliomen

Wie in der Vorbemerkung schon festgestellt wurde, ist nach den mit biologisch abgestuften HCG-Bestimmungen gewonnenen Erkenntnissen bei Blasenmolen und Chorionepitheliomen eine markant hohe HCG-Ausscheidung zu erwarten. Wir konnten 6 Blasenmolen beobachten, von denen 3 prae abrasionem abgestuft mit dem PT getestet wurden. Zu unserer Überraschung fand sich nur in einem dieser Fälle ein hoher Titer (1:500 = +, d. h. 400 000 IE/l), während der zweite bereits in der 1:10 Stufe negativ war (unter 8000 IE/l HCG) und der dritte sogar im Nativurin negativen Befund zeigte (Tab. 19). Post abrasionem kann in manchen Fällen von Blasenmolen noch sehr lange HCG im Urin nachgewiesen werden; einmal fanden wir noch am 51. Tag danach positiven PT, ohne daß Anhalt für ein neues Schwangerschaftsgeschehen vorlag. In einem anderen Fall lauteten die PT-Resultate am 8. Tag post abrasionem 1:5 = + und 1:10 = $\emptyset$. Daraufhin wurde eine neuerliche Abrasio vorgenommen und diesmal konnte histologisch ein Chorionepitheliom nachgewiesen werden, während der Befund der ersten Abrasio einer Blasenmole entsprochen hatte. Eine beobachtete Chorionepitheliosis wurde leider nur im unverdünnten Urin getestet, wobei der PT positiv ausfiel.

f) HCG-Ausscheidung bei Mehrlingsschwangerschaften

Abgestufte PT wurden bei einer Drillingschwangerschaft und bei einer Zwillingschwangerschaft durchgeführt. Während bei der Geminigravidität eine HCG-Ausscheidung von 400 000 IE/l ermittelt wurde, lagen die Werte für die Drillingsgravidität zwischen 400 000 und 800 000 IE/l (Tab. 20). Bei HCG-Titern, die über denen der normalen Schwangerschaft liegen, muß also neben der Diagnose Blasenmole bzw. Chorionepitheliom auch die Mehrlingsschwangerschaft differentialdiagnostisch berücksichtigt werden.

A	B	C	D	E = D-C	F = D/C	G	H
Amenorrhoe in Tagen	Patient	Aktivität HCG in IE/l		Aktivitätsdifferenz	Aktivitätsquotient	Verdünnungsfaktoren	
		H ₂ O-Verdünnung.	♂-Harn-Verdünnung.				
36	Ja.	800	800	0	1,0	2,00	2,00
50	Ka.	800	9 600	8 800	12,0	2,00	1,33
60	Schr.	4 000	160 000	156 000	40,0	1,40	1,25
70	Tso.	7 200	160 000	152 800	22,2	1,33	2,00
80	Wie.	1 600	80 000	78 400	50,0	2,50	2,00
100	Ma.	800	8 000	7 200	10,0	2,00	2,10
120	Ob.	15 200	160 000	144 800	10,6	1,33	1,25
130	Hi.	3 200	160 000	156 800	50,0	1,25	2,00
140	Lu.	2 400	6 400	4 000	2,7	1,67	1,25
150	Bra.	6 400	80 000	73 600	12,5	1,50	1,21
170	Ro.	1 600	32 000	30 400	20,0	2,50	1,25
180	Die.	4 000	8 000	4 000	2,0	1,60	1,80
190	He.	1 600	8 000	6 400	5,0	2,50	2,50
200	Kot.	2 400	40 000	37 600	16,7	2,00	1,20
210	Zo.	2 400	4 000	1 600	1,7	1,67	2,00
220	Fu.	1 600	24 000	22 400	15,0	2,00	1,25
250	Goe.	1 600	8 000	6 400	5,0	1,33	1,50
260	Stl.	1 600	16 000	14 400	10,0	2,50	2,50

A	B	C	D	E = D-C	F = D/C	G	H
Amenorrhoe	Patient	Aktivität HCG in IE/l	Aktivitätsdifferenz		Aktivitätsquotient		Verdünnungsfaktoren
in Tagen		H ₂ O-Verdünnung.	O-Harn-Verdünnung.			H ₂ O-Reihe	O-Harn-Reihe
270	Ne.	800	800	0	1,0	2,00	2,00
280	Ma.	800	800	0	1,0	2,00	2,00
290	Ho.	4 000	48 000	44 000	12,0	1,40	1,67

Tab. 11 Parallelbestimmungen der HCG-Aktivität von Schwangerenurin bei verschiedenlanger

Amenorrhoe mit H₂O-Verdünnungen bzw. Männerharnverdünnungen mittels abgestuftem PT

I. E. HCG/l

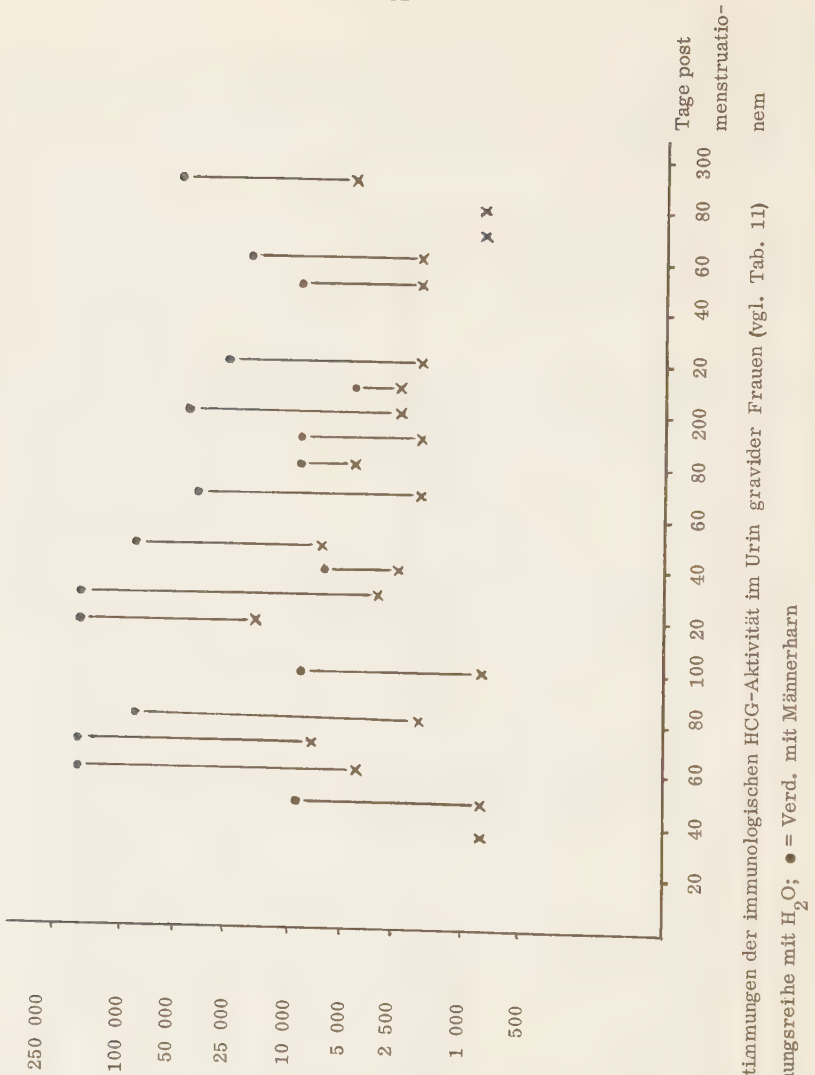


Abb. 3: Parallelbestimmungen der immunologischen HCG-Aktivität im Urin gravider Frauen (vgl. Tab. 11)
 x = Verdünnungsreihe mit H_2O ; ● = Verd. mit Männerharn

I. E. HCG/l

bei Verdünnung
mit Männerharn

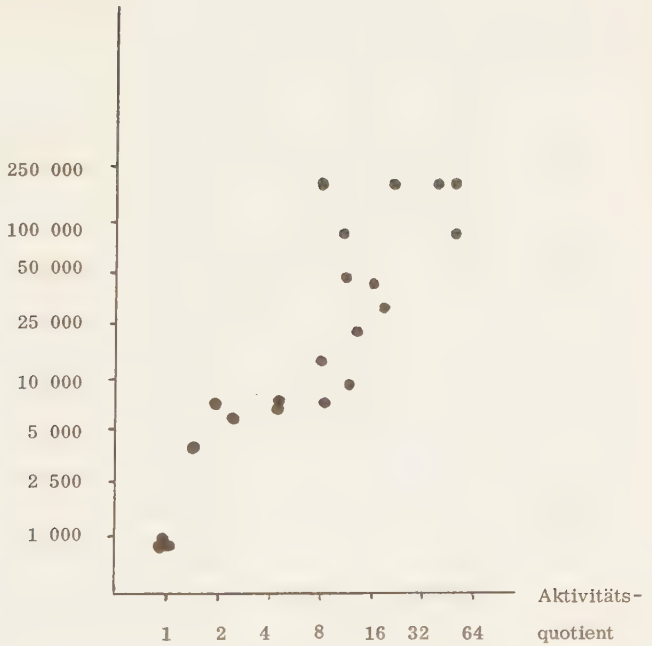


Abb. 4: Der Aktivitäts-Quotient bei Verdünnung mit Männerharn bzw. H_2O von Schwangerenurinen verschiedener immunologischer HCG-Aktivität (vgl. Tab. 11 Spalten D und F)

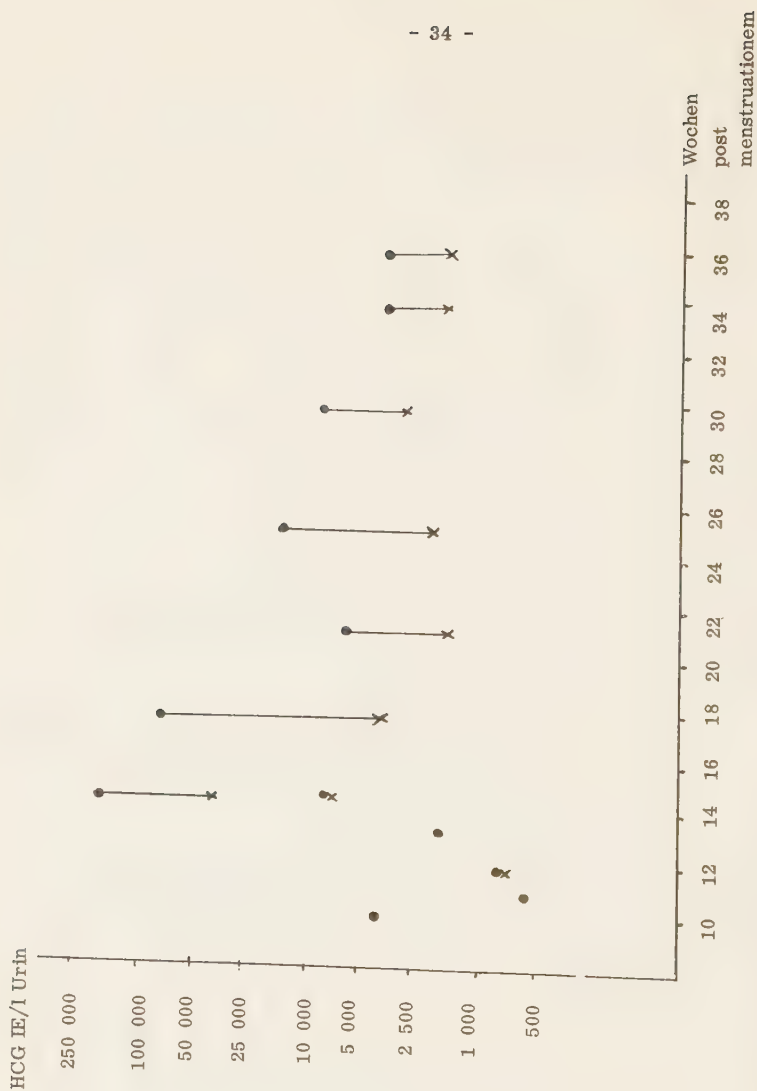


Abb. 5 HCG-Titer im Morgenharn einer anfangs gestörten Gravidität (vgl. Tab. 12)

x = Verdünnungsreihe mit Wasser o = Verdünnungsreihe mit Männerharn (MH)

Schwangerschafts- dauer (Wo)	Männerharn-Verdünnung		Wasser-Verdünnung		
	HCG IE/l	PT-Ergebnisse	HCG IE/l	PT-Ergebnisse	
10.	4 000	1:5 = +	-	-	
11.	800	nativ = ∅	-	-	
12.	800	nativ = +	800	1:2	= ∅
13.	1 600	1:2 = +	-	-	
15.	8 000	1:10 = +	8 000	1:10	= (+)
15.	160 000	1:200 = +	40 000	1:50	= (+)
				1:100	= ∅
15.		1:400 = ∅	-	-	
17.		nativ = +	-	-	
18.	80 000	1:100 = (+)	4 000	1:5	= +
		1:1000 = ∅	8 000	1:10	= ∅
21.	5 600	1:7 = +	1 600	1:2	= (+)
		1:10 = ∅		1:5	= ∅
25.	16 000	1:20 = +	2 400	1:3	= +
		1:30 = ∅		1:5	= ∅
30.	9 600	1:12 = +	2 800	1:3,5	= +
		1:24 = ∅		1:5	= ∅
34.	4 000	1:5 = +	1 600	1:2	= +
		1:7,5 = ∅		1:3,5	= ∅
36.	4 000	1:5 = +	1 600	1:2	= +
		1:7,5 = ∅		1:3,5	= ∅

Tab. 12 Semiquantitative HCG-Bestimmungen eines Einzelfalles mit der Verdachts-
diagnose Abortus imminens, der sich aber als intakte Gravidität erwies,
während des Schwangerschaftsverlaufes

Ergebnisse	1:5 = +	1:5 = + 1:10 = ∅	1:5 = + 1:100 = ∅	1:10 = +	1:50 = (+)	1:100 = (+)	1:100 = +
Dauer der Gravidität (Zahl d. Patienten)	11. Wo (1) 13. Wo (2) 14. Wo (1) 18. Wo (1) 22. Wo (3)	27. Wo (1)	26. Wo (1)	13. Wo (1) 23. Wo (1)	45. Tag (1)	17. Wo (1) 20. Wo (1)	21. Wo (1)

Tab. 13 Abgestufte PT bei 19 Graviditäten

Schwangerschaftsdauer	Ergebnis	späteres Ergebnis	Zahl der Fälle
8. - 22. Wo	1:5 = +		36
9. Wo	1:5 = ∅	1:5 = +	1
15. Wo	1:5 = (+)	1:5 = +	1

Tab. 14 Verdünnte Reaktionen bei Fällen, die zunächst als Abortus imminens diagnostiziert wurden, bei denen aber dann eine Gravidität weiterbestand

Von den 46 Patientinnen, die einen positiven Pregnosticontest hatten, wurden in 38 Fällen verdünnte Tests angesetzt

Schwangerschaftsdauer	Ergebnis	späteres Ergebnis	Zahl der Fälle
?	1:100 = +		3
9. bis 26. Wo	1:5 = +		38
8. bis 18. Wo	1:5 = (+)		3
11. bis 15. Wo	1:5 = +	1:5 = $\emptyset$	4
12. Wo	1:5 = +	1:5 = (+)	1
10. Wo	1:5 = +	nativ = $\emptyset$	1

Tab. 15 Verdünnte Reaktionen bei Fällen mit der Verdachtsdiagnose Abortus imminens, die sich später als Abortus incompletus erwiesen
(von 50 PatientInnen wurden verdünnte Tests angesetzt)

Dauer der Blutung (Tage)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	13	14	15	20	21	23	34	36	40
nativ = $\emptyset$																				
nativ = +	2	2	1				3					1	1					1	1	
1:5 = (+)											2							1		
1:5 = +	5	2	2	3	1	1	4	2	3	2	1	1	3	1	2	1	1	1	1	

Zahl der Fälle

Tab. 16 Testergebnisse bei Fällen von Abortus imminens mit späterem Übergang in einen Abortus incompletus, aufgeschlüsselt nach der Dauer der bestehenden Blutung ex utero (35 Fälle)

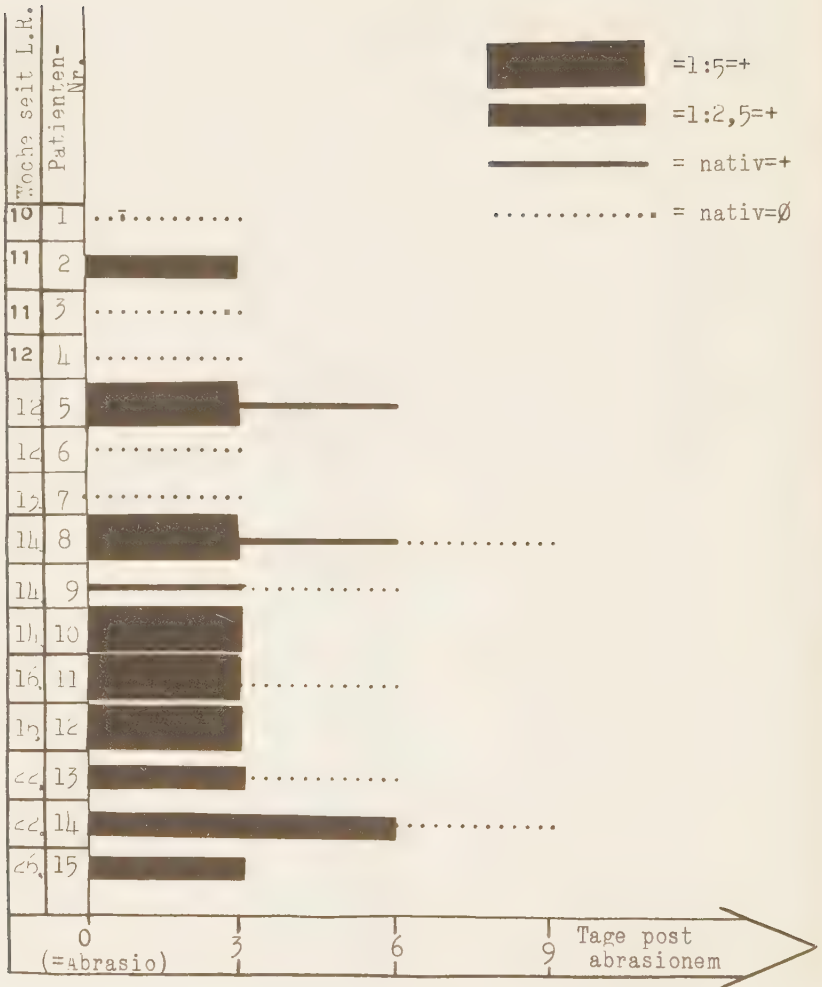


Abb. 6 Abgestufter Pregnosticon test post abrasionem bei 15 Fällen von Abortus incompletus

Blutungsdauer (Tage)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
nativ = $\emptyset$	6	2	5	3	1	1	4	4	1	3	1	4	1	5	2
1:5 = $\emptyset$	3	5	2	6	5	6	7	2	1	1	3	4	2	2	1
1:5 = +	1	10	10	4	6	6	1	3	6	2	2	4	2	1	1
nativ = +	7	7	2	3	4	5	4	7		3	2	4		4	1

Blutungsdauer (Tage)	16	17	18	20	21	25	27	28	32	35	39	43	45	50	60	Summe
nativ = $\emptyset$	2	1	2		3		1	1	1	1			1			55
1:5 = $\emptyset$					1	2									1	54
1:5 = $\emptyset$	1		2	2	1						1		1			67
nativ = +	1	1	3		1	1	1	1	1			1	1	1		63

Zahl d. Fälle

Tab. 17 Testergebnisse bei Fällen von Abortus incompletus aufgeschlüsselt nach der Dauer der bestehenden Blutung ex utero (169 Patientinnen)

a)

Niederster ϕ -Titer	1:10 = ϕ					1:5 = ϕ	1:2 = ϕ	1:5 = ϕ
Höchstster +-Titer	1:10 = + 1:5 = + 1:5 = (+) 1:2 = +					nativ = (+) nativ = +		
Zahl der Fälle	1	12	1	1	1	3	1	4

b)

Aufnahmebefund	ϕ	nativ = +	ϕ	+	1:5 = +	1:5 = +	+
		1:5 = ϕ					
1. Kontrolle	+	1:5 = (+)	(+)	ϕ	nativ = ϕ	nativ = +	ϕ
					1:5 = ϕ		
2. Kontrolle			ϕ	+			
Zahl der Fälle	1	1	1	1	2	2	2

Tab. 18 Abgestufte Tests bei 24 Extrateringraviditäten

- a) Verdünnungen an einem Tag durchgeführt
b) Titeränderungen im Laufe der Beobachtungszeit

Patient	histologische Diagnose	prae abrasionem		post abrasionem	
		Tage	PT-Ergebnisse	Tag	PT-Ergebnisse
Mö.	Blasenmole	25	1:500 = +	7	1:10 = + ; 1:100 = $\emptyset$
		22	1:500 = +		
		4	1:500 = +		
Ri.	Blasenmole Chorionepitheliom			8	1:5 = + ; 1:10 = $\emptyset$
				3	1:5 = + ; 1:10 = $\emptyset$
				4	nativ=(+); 1:5 = $\emptyset$
				6, 8, 47	jeweils nativ = $\emptyset$
				4, 22, 85	jeweils nativ = $\emptyset$
Ka.	Blasenmole	29	nativ = +		
		3	nativ = +		
Pro.	Blasenmole			4	nativ = $\emptyset$
				16	nativ = (++)
Vo.	Blasenmole	11	nativ = +		
		3	nativ = + ; 1:10 = $\emptyset$	69	nativ = $\emptyset$
				13	nativ = +
				14	1:10 = $\emptyset$
Ba.	Blasenmole			20	nativ = (++)
				23	nativ = $\emptyset$
				51	nativ = +
				68	nativ = $\emptyset$
				204	nativ = $\emptyset$
				238	nativ = $\emptyset$
Lo.	Chorionepitheliosis	155	nativ = +		

Tab. 19 PT-Ergebnisse bei Blasenmolen und Chorionepitheliomen

Testdatum	Schwangerschaftswoche	Verdünnung	= IE HCG / 1 Urin
12.7.63	15.	1:100 = +	80 000
13.7.63	15.	1:500 = (+)	400 000
15.7.63	16.	1:500 = +	400 000
24.7.63	17.	1:1000 = +	800 000

Tab. 20 Testergebnisse bei einem Fall von Drillingsabort

AUTOR	PUBLIK-JAHR	KONTROLLMETHODEN	FALLZAHL	PT-TREFFSICHERHEIT	TREFFSICHERHEIT DER KONTROLLEN
				+	+ ø
Benoit et al (6)	1963	Rana esc. u. Kaninchen	550	Su. 99 %	
Bürger (14)	1964	klinische Diagnose	730	96,4 % 98,7 %	
Capellen et al (16)	1964	Konsuloff-Reaktion	200	Su. 94 %	Su. 99 %
			400	Su. 99 %	Su. 99 %
Hobson (40)	1963	Hobgen-Reaktion	3 127	Su. 97,2 %	Su. 99,3 %
Keller (zit. n. Mean)	1963	?	1 885	Su. 99,4 %	
Keller u. Erb (45)	1963	AZR	453	Su. 99 %	Su. 97,8 %
Lemke et al (52)	1963	Krötentest	109	100 % 93,5 %	96,3 % 100 %
Raj et al (70)	1963	Rattentest n. Salmon	1 105	Su. 100 %	92 % 84 %
Rappe (72)	1962	Krötentest u. Kaninchen	277	Su. 98 %	
Schlösser (76)	1964	klinische Diagnose	1 250	Su. 99 %	
Witt (86)	1964	Krötentest	512	Su. 99 %	
Zeitlmann (Tab. 2)		klinische Diagnose	1 066	97,4 % 99,0 %	

Tab. 21 Angaben über die Treffsicherheit des PT in der Literatur

Diskussion der Ergebnisse

A) Treffsicherheit des PT

a) Die verschiedenen Untersucher beurteilen, wie Tabelle 21 zeigt, die Treffsicherheit des PT durchaus unterschiedlich. Das liegt in erster Linie an differenten Anforderungen an den Test, der doch nicht anderes sein kann als ein Hormonspiegel-Indikator für HCG sowie ICSH bzw. HMG.

α) Ein positiver PT, der nicht durch HCG, sondern (aufgrund der Kreuzimmunität) durch ICSH bedingt ist, darf nicht ohne weiteres als falsch bezeichnet werden, insbesondere dann nicht, wenn es sich bei Frauen über 40 Jahre um HMG handelt und der Urin nicht vorschriftsmäßig verdünnt wurde.

Wir haben für die Tab. 2 aus der Statistik von BÜRGER (14) in diesem Sinne 2 PT eliminiert. Auch in der kleinen Statistik von LEMKE (52) findet sich ein falsch positiver PT bei Seminon und ein weiterer bei einer Frau von 42 Jahren, deren Urin nicht verdünnt worden war.

β) Einige Autoren vergleichen den PT mit biologischen Schwangerschaftsreaktionen und kreiden diskrepante Ergebnisse dem PT als Fehlbestimmung an, ohne daß zuverlässige, klinische Anhaltspunkte dafür vorliegen. So verfährt wohl z. B. HOBSON (40), der bezeichnenderweise eine hohe Quote falsch positiver PT findet, was auf der geringeren Empfindlichkeit des Krötentest im Vergleich zum PT beruht, wodurch der PT einerseits Schwangerschaftsvorgänge früher anzeigt und andererseits Störungen derselben später als der Krötentest. Es fällt in diesem Zusammenhang auf, daß RAJ (70), der 1105 PT's mit dem sehr empfindlichen Rattenhyperämietest kontrollierte, dem PT eine Zuverlässigkeit von 100 % zuspricht.

γ) Mehrere Autoren wiesen die naheliegende Tatsache nach, daß für Anfangsserien des PT die Treffsicherheit ungünstiger liegt als für spätere Untersuchungsreihen, weil während der Einarbeitung des Untersuchungspersonals gehäuft Laborfehler unterlaufen. So hat CAPELLEN (vgl. Tab. 22) in der ersten Serie 5 % Fehlbestimmungen, nach doppelter Fallzahl aber nur noch 1 %.

b) Wenn man beachtet, daß die klinische Interpretation des Pregnosticontestergebnisses in Fällen pathologischer Schwangerschaftsvorgänge etwas von der bisher bei den biologischen Testen üblichen abweicht (weil die Empfindlichkeit des PT höher ist), so kann festgestellt werden, daß der PT den zuverlässigsten biologischen Reaktionen an Treffsicherheit nicht nachsteht. Die Angaben über die Verlässlichkeit der biologischen Schwangerschaftsreaktionen schwanken erheblich (MARTIUS, 60; FRANK, C., 26).

B) Ursachen für falsch positive PT-Ergebnisse

Der Reaktionsablauf des PT kann durch physikalische Störfaktoren und wegen Kreuzimmunität auch durch erhöhte Ausscheidung von ICSH im Urin zu falsch positivem Ergebnis führen.

a) Bei Beachten der Ausführungsanleitung für den PT werden die physikalischen Störfaktoren Erschütterung, netzende Reinigungsmittel und Wärme ausgeschaltet. Es bleibt die Hämaturie zu erwähnen, die durch Sedimentation der Patientenerythrocyten falsch positive PT verursachen kann. Wie WITT (86) und CAPELLEN (16) feststellen, lassen sich diese Fehlergebnisse nicht durch Filtrieren, sondern nur durch Zentrifugieren des Urins vermeiden.

b α) Erhöhte Ausscheidung von ICSH als HMG findet sich bei Frauen im Klimakterium oder Praeklimakterium. Der Urin dieser Frauen muß deshalb laut Testvorschrift zur Vermeidung falsch positiver PT im Verhältnis 1:1 verdünnt werden.

b β) Bei Proteinurie fand BÖHNE (8) 6 falsch positive PT und stellt zur Diskussion, ob erhöhte Gonadotropinausscheidung infolge Nierenschadens diese Fehlergebnisse verursachte. Es muß hierzu allerdings entgegnet werden, daß für 3 der 6 beobachteten Fälle auch andere mögliche Ursachen einer erhöhten Hormonausscheidung bestehen, da einmal Seminometastasen vorlagen und zweimal der unverdünnt angesetzte Urin von Frauen über 40 Jahre stammt. Auch erhielt RAJ (71) bei 10 nichtgraviden Frauen mit starker Albuminurie kein positives oder auch nur fraglich positives PT-Ergebnis.

b γ) Wichtige Beobachtungen über falsch positive PT bei therapeutischer Beeinflussung des Hormonsystems betreffen sowohl die Gabe von weiblichem Geschlechtshormon als die Kastration fertiler Frauen. So berichtet BÖHNE (8) über 3 falsch posi-

tive PT am ersten und zweiten Tag nach Absetzen einer kurzzeitigen Duogynontherapie (= Östradiol + Progesteron) und WITT (86) über einen falsch positiven PT kurz nach Beendigung einer hormonalen Substitution im Sinne des Kaufmann-Schemas und einen weiteren bei einer Frau, die 3 Primosiston-Injektionen (= Östrogen + Gestagen) erhalten hatte. WITT nimmt an, daß das Absetzen der Hormonsubstitution eine kurzzeitige erhöhte Aktivität der Hypophyse (= Rebound-Effekt) mit erhöhtem Bluthormonspiegel und entsprechend vermehrter Hormonausscheidung durch die Niere zur Folge hat. Somit wäre der positive PT in diesen Fällen durch ICSH hervorgerufen.

b6) Bei Patientinnen, die unter Promazinderivaten stehen, können positive biologische Schwangerschaftsreaktionen gefunden werden, ohne daß eine Gravidität besteht. Literaturhinweise zu dieser seit einigen Jahren bekannten Tatsache finden sich bei MARKS (58), der selbst die Frage zu klären versuchte, ob auch der PT durch Promazingabe beeinflußt wird. Er stellt in einer Versuchsreihe an 55 unter Promazin stehenden Nichtgraviden den PT und den Hobgentest an und fand alle PT richtig negativ und einen Tiertest falsch positiv. Hingegen beobachtete LEMKE (52) bei 6 Promazin-vorbehandelten Nichtgraviden 2mal falsch positive PT. Er sieht darin den Beweis, daß Promazin auf die Hypophyse im Sinne einer Stimulierung der Gonadotropin-Absonderung wirkt.

b7) Als Letztes sind noch die seltenen hormonaktiven Tumoren als Ursache positiver PT zu nennen. KIESSLING (46, 47) berichtet über mehrere Beobachtungen hierzu. Als selbst gonadotropinsynthesisierend kommt das Chorionepitheliom und gelegentlich das Teratom in Betracht, während die Seminome aufgrund verminderter Androgenhemmung erhöhte Hormonausschüttung der Hypophyse hervorrufen.

C) Der abgestufte Pregnosticontest

a) Das Verdünnungsmittel

Obwohl RICHTER und ARNOLD (zit. nach FRANK, 27) schon im Mai 1962 in einem Vortrag vor der Schweizer Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe darlegten, daß bei quantitativen Untersuchungen von HCG-Aktivität mit dem PT der Art des Lösungsmittels wesentliche Bedeutung zukommt, geben nur wenige Autoren bei Mitteilungen über HCG-Titerbestimmungen an, welches Verdünnungsmittel Verwendung

find (Tab. 22). So teilt z. B. FRANK (27) zwar mit, daß er in Vergleichsverdünnungsreihen eines HCG-Präparates in Na Cl bzw. Männerharn (MH) eine unterschiedliche Empfindlichkeitsschwelle des PT ermittelte - nämlich in NaCl 5000 IE HCG/l und in MH 2000 IE HCG/l - aber er gibt nicht an, mit welchem Verdünnungsmittel er die publizierten HCG-Titerbestimmungen bei verschiedenen Schwangerschaftszuständen anstellte. LOHMEYER (54) verwendet Aqua destillata und stellt in seiner ausführlichen Arbeit zunächst die Ermittlung einer Vergleichskurve dar: Er geht von verschiedenen stark konzentrierten HCG-Präparat-Lösungen (MH) aus, welche mit Aqua dest. weiterverdünnt und dann mit dem PT untersucht werden. Es zeigt sich, daß ein unverdünnt positiver PT ca. 780 IE HCG/l nachweist, während ein positiver PT bei Halbierung des Urinvolumens durch Zugabe von Aqua dest. (Verdünnung 1:2) nicht schon die doppelte Menge HCG anzeigt, sondern erst 3120 IE HCG/l. Mit anderen Worten läßt sich bei Wasserverdünnungsreihen die HCG-Menge nicht einfach durch Multiplikation des Schwellenwertes 800 mit dem Verdünnungsfaktor bei letztmals positiven PT errechnen - wie dies bei Männerharn-Verdünnungsreihen geschieht - sondern man muß die HCG-Menge hier aus der Eich-tabelle für abgestufte PT ablesen. SCHLÖSSER (76) geht in der Wahl des Verdünnungsmittels einen Mittelweg: Bei hohen Titern (Verdacht auf Blasenmole oder Chorionepitheliom) wird mit Urin verdünnt; ansonsten mit Aqua dest. und zwar in zehn Stufen, wobei die Konzentration des zu testenden Urins von 1:1 bis 1:10 abnimmt. In seiner Arbeit finden sich 500 derart abgestufte PT ausgewertet.

b) Die Resultate der abgestuften PT

a.) Intakte Gravidität :stattgehabter Abort

SCHLÖSSER (76) fand in seiner Untersuchungsreihe an 500 Fällen keine intakte Gravidität ⁺⁾ , die in der 1:5 Verdünnung negativ ausgefallen wäre. Die Diagnose Abortus

⁺⁾ Normale Graviditäten scheiden ab der 6. Woche post menstruationem soviel HCG im Urin aus, daß die 1:5 Verdünnung des PT positiv wird.

AUTOR	JAH	VERDÜNNUNGSMITTEL	FÜR EMPFINDLICHKEIT DES PT CHARAKTERISTISCHE BEFUNDE
Brosswitz und Lohmeyer (13)	1963	H ₂ O (?)	normale Gravidität 1:8 = +
Capellen (16)	1964	H ₂ O (?)	Konsuloff-R. bei 5 Molen bedeutend empfindlicher als PT
Frank (27)	1963	?	Gravidität 13. Woche p.m. 1:8 = +
Lemke (52)	1963	Urin (?)	1:30 = + PT bedeutet Blasenmole bzw. Chorionepitheliom
Lohmeyer und Brosswitz (54)	1964	Aqua dest.	bei normaler Gravidität höchstens 1:8 = + ; immer 1:16 = $\emptyset$ (50 000 IE) Blasenmolen 1mal 1:16 = + 2mal 1:32 = +
Oliver (67)	1963	?	Nur ein Befund angegeben: 1:40 = + bei EU
Schlösser (76)	1964	Aqua bidest. in 10 Stufen von 1:1 bis 1:10 höhere Verdünnungen mit Harn	1:2 = $\emptyset$ beweist den Verdacht auf Abortus incompletus Ein Fall von Mole 1:3200 = +

Tab. 22 Veröffentlichungen über abgestuften PT unter Berücksichtigung des verwandten Verdünnungsmittels.

stellt er in Fällen zweifelhafter klinischer Symptomatik anhand eines negativen PT in der Stufe 1:2; womit er eine Verzögerung der Diagnosestellung zum Schutz vor Interruptio in Kauf nimmt. BROSSWITZ und LOHMEYER (13) empfehlen in einem ersten Bericht über 78 abgestufte PT bei fraglich gestörten Graviditäten zur Differentialdiagnostik die 1:4 Verdünnung, wobei sie zunächst noch der Ansicht sind, daß hierbei weiterhin die biologischen Schwangerschaftsreaktionen ihre Bedeutung behalten werden. In einer späteren Arbeit legen diese Autoren (54) dann aber anhand von 489 abgestuften PT dar, daß die 1:4 Stufe des PT den Titertest überflüssig macht, da negative PT in 1:4 Verdünnung eine irreversible Störung der Gravidität (sowohl Abort als intrauterinen Fruchttod) mit Sicherheit anzeigen.

ß) Extrauteringravidität

LOHMEYER (54) beurteilt die Brauchbarkeit des abgestuften PT für die Erkennung der EU sehr günstig, während der Krötentest als zu wenig empfindlich und die AZR als zu zeitraubend angesehen werden. Die von ihm an 5 histologisch gesicherten EU ausgeführten abgestuften PT waren alle positiv und zwar 3mal bis zur Verdünnungsstufe 1:2, einmal im unverdünnt 1:1 angesetzten PT und im 5. Fall bei Verdoppelung des Testurinolumens, also in der 2:1 Stufe ^{†)}. Die 5 positiven Ergebnisse deckten also ein Schwangerschaftsgeschehen auf und zeigten zugleich HCG-Titer an, die unter den Mindestwerten intakter Graviditäten jenseits der Frühperiode liegen. Dem gegenüber beobachtete OLIVER (67) eine Tubargravidität, die noch in der Verdünnung 1:40 positiv war und SCHLÖSSER (76) sah, wie auch wir, in einem Fall noch die 1:10 Stufe positiv, ja, letzterer kann (im Gegensatz zu uns) überhaupt keinen Titerunterschied zwischen uteriner und extrauteriner Schwangerschaft erkennen.

γ) Blasenmole, Chorionepitheliom, Mehrlingsschwangerschaften

In den Arbeiten über abgestufte PT wird bei Erörterung der Fälle mit extrem hoher HCG-Ausscheidung der differentialdiagnostische Hinweis auf die Mehrlingsschwangerschaft versäumt. Es muß aber dringend vor dem Fehlschluß, hoher Titer bedeutet

^{†)} Bei Beurteilung eines positiven PT in der sog. 2:1 Stufe muß aber äußerste Vorsicht walten, da ja die Empfindlichkeit auf ca. 400 IE HCG heraufgesetzt ist und somit bei Zuständen mit hypergonadotroper Phase irritierende, positive Ergebnisse zu erwarten sind.

Blasenmole, gewarnt werden, da dieser zur Interruptio einer Mehrlingsschwangerschaft führen könnte. Schon anhand abgestufter Tierteste wurden hohe HCG-Titer bei Mehrlingsschwangerschaften beobachtet (FOSCO, 25; JONES, 41; BORTH, 9) und wir konnten diese Tatsache auch anhand des abgestuften PT bestätigen (s. S. 29). Bei hohen HCG-Titern muß anhand der klinischen Symptomatik differenziert werden, ob Mehrlingsschwangerschaft oder Blasenmole bzw. Chorionepitheliom vorliegt.

Leider kann eine Entscheidung über die Verlässlichkeit des abgestuften PT zum Nachweis hoher HCG-Titer noch nicht gefällt werden, weil bisher noch zu wenige derartige Beobachtungen publiziert wurden. Positive Stellungnahmen liegen von LOHMEYER (54) und von SCHLÖSSER (76) vor. Lohmeyer sah 3 Blasenmolen, von denen 2mal die Verdünnung 1:32 und 1mal 1:16 positiven PT zeigten. Schlösser beobachtet eine Blasenmole, welche in der Verdünnung 1:3200 noch positiv war. Hingegen berichtet LEMKE (52), der offenbar einige in 1:30 Verdünnung noch positive Blasenmolen sah, auch über einen Fall, bei dem der unverdünnte PT nur fraglich positiv war und der parallel angesetzte quantitative Krötentest 3,5 Mill E. HCG nachwies. Auch CAPELLEN (16) teilt aufgrund von 5 beobachteten Blasenmolen mit, daß der quantitative Tiertest hier zuverlässiger ist als der abgestufte PT; er führt die Konsuloff-Reaktion durch.

Zusammenfassung

In Anlehnung an WIDEs (84) Monographie werden die Grundlagen des immunologischen Gonadotropinnachweises dargestellt. Anschließend erfolgt eine Analyse von 2085 Preg-nosticontest - Ergebnissen, welche hohe Treffsicherheit, frühzeitigen Schwanger-schaftsnachweis und große positive Rate bei Extrauteringraviditäten des Testes aus-weist. Problematisch sind die zahlreichen positiven Ergebnisse bei irreversibel ge-störten Graviditäten.

Es folgen Auswertungen von Titrierungen der HCG-Aktivität bei pathologischen Schwangerschaftszuständen mittels abgestuftem Pregnosticontest. Markante Titerun-terschiede zur intakten Gravidität können sich bei Abortus incompletus erst nach meh-reren Tagen einstellen (wie auch an einer Untersuchungsreihe post abort-abrasionem aufgezeigt wird), bei Extrauteringravidität sind sie nur in etwa einem Drittel der Fäl-le vorhanden, ebenso bei den wenigen zur Beobachtung gelangten Blasenmolen, wäh-rend zwei Mehrlingsgraviditäten durch abnorm hohe Titer auffallen. Als Verdünnungs-mittel des Urins bei der HCG-Titrierung wird Männerharn empfohlen, weil anhand von Parallelbestimmungen nachgewiesen werden kann, daß bei Verdünnung mit Aqua destillata zu niedere HCG-Titer bestimmt werden. In der ausführlichen Diskussion werden die eigenen Feststellungen denen einiger anderer Untersucher gegenüberge-stellt.

Literaturverzeichnis

1. Arnold, M., Roth, F. und Richter, RHH.: Die Bedeutung des immunologischen Schwangerschaftstests in besonderen klinischen Fällen
Oberrhein. Ges. f. Geburtsh. u. Gyn. Baden-Baden 1962
2. Arquilla, E.R. und Stavitsky, A.B.: The production and identification of anti-bodies to insulin and their use in assaying insulin
J. Clin. Invest. 35 (1956) 458
3. Aschheim, S. und Zondek, B.: Hypophysenvorderlappenhormon und Ovarialhormon im Harn von Schwangeren
Klin. Wschr. 6 (1927) 1322
4. Aschheim, S. und Zondek, B.: Die Schwangerschaftsdiagnose aus dem Harn durch Nachweis des Hypophysenvorderlappenhormons
Klin. Wschr. 7 (1928) 1404
5. Augustin, E.: Arch. exper. Path., Pharmak., Leipzig 197 (1941) 292 (zit. nach Wide, L., 84)
6. Benoit, M., Leduc, R., Guffroy: Le diagnostic immunologique de la grossesse
Lille med. 8 (1963) 952
7. Bickenbach, W. und Paul, : Eine Schwangerschaftsreaktion mit einheimischen männlichen Wasserfröschen
Klin. Wschr. 28 (1950) 79
8. Böhne, G.: Über den Pregnosticon-test, eine immunologische Schwangerschaftsreaktion
Med. Welt 12 (1963) 638
9. Borth, R., Lunenfeld, B., Stamm, O. und de Watteville, H.: Gonadotropin and steroid excretion in a case of twin pregnancy
Acta obstetr. gynec. Scand. 38 (1959) 417
10. Boyden, S.: The Adsorption of protein at erythrocytes treated with tannic acid and subsequent hemagglutinating by antiprotein sera
J. Exper. Med. 93 (1951) 107
11. Brody, S. und Carlström, G.: Estimation of human chorionic gonadotrophin in biological fluids by complement fixation
Lancet II (1960) 99

12. Brody, S. and Carlström, G.: Immuno-assay of HCG in normal and pathologic pregnancy
Lancet II (1960) 99
13. Brosswitz, E. und Lohmeyer, H.: Die klinische Bedeutung des Pregnosticontests
Zbl. Gynäk. 85 (1963) 1095
14. Bürger, F.: Vergleichende Untersuchungen über den klinischen Wert des neuen immunologischen Schwangerschaftstestes Pregnosticon
Dissertation Heidelberg (1964)
15. Bussard, A. und Grabar, P.: Activite physiologique des serums antigonadotropes
Bull. Soc. chim. biol., Paris, 29 (1947) 195
16. Capellen, A.W. van und Slyter, A.: De waarde van de Pregnosticonreactie voor het vaststellen van zwangerschap
Med. tschr. geneesk. 108 (1964) 249
17. Crew, F.A.E.: Bericht aus einem Laboratorium zur Schwangerschaftsdiagnose
Amer. J. Obstetr. gynec. 33 (1937) 989 (zit. nach Bürger 14)
18. Daume, E.: Erfahrungen mit der immunhämatologischen Gonadotropinbestimmung (Pregnosticon)
Geburtsh. u. Frauenhk. 24 (1964) 618
19. Daume, E.; Kaiser, R., Geiger, W.: Zur immunhämatologischen Bestimmung hypophysären Gonadotropins aus dem Urin
Klin. Wschr. 42 (1964) 246
20. Daume, E.: Frühdiagnose der Schwangerschaft durch immunhämatologischen Nachweis von Choriongonadotropin im Harn
Süddtsch. Hebammen-Ztg. 61 (1964) 368
21. Delfs, E.: Quantitative chorionic gonadotrophin prognostic value in hydratiform mole and chorionepithelioma
Obst. a. Gynec. 9 (1957) 1
22. Disfalusy, E.: Chorionic gonadotrophin and oestrogens in the human placenta
Acta endocr., Suppl. 12 (1953)

23. Disfalusy, E. and Troen, P.: Vitamins and Horm., N.Y., 19 (1961) 229
24. Ehrlich, H.: Immunisierungsversuche mit gonadotropen Hormonen
Wien. klin. Wschr. 47 (1934) 1323
25. Fosco, A. L.: Die gonadotropen Hormone und ihre quantitative Bestimmung im menschlichen Blut und Harn
Mschr. Geburtsh. 116 (1943) 36
26. Frank, C. und Stoll, P.: Die praktische Sicherheit biologischer Schwangerschaftsreaktionen
Fortschr. Med. 80 (1962) 763
27. Frank, R.: Über eine immunologische Methode zur Schwangerschaftsdiagnose
Zbl. Gynäk. 85 (1963) 1088
28. Friedman, M. H.: Mechanism of ovulation in the rabbit II. Ovulation produced by the injection of urine from pregnant woman
Amer. J. Physiol. 90 (1929) 653
29. Galli Mainini, C.: Pregnancy test using male toad
J. Clin. Endocr. 7 (1947) 653
30. Got, R. Levy, G. et Bourrillou, R.: Analyse immunoelectrophoretique de la gonadotropine chorale humaine
Experientia, Basel, 15 (1959) 480
31. Got, R.: Gonadotropine chorale humaine. Isolement et caractérisation, Paris (1959)
32. Got, R. et Bourrillou, R.: Nouvelles données physiques sur la gonadotropine chorale humaine
Biochim. biophysica acta, N.Y., 39 (1960) 241
33. Hamburger, C.: Acta obstetr. gynec. Scand. 24 (1944) 45
(zit. nach Wide 84)
34. Hamburger, C.: Gonadotrophins and sex hormones in case of malignant tumors of the testis
J. Endocr. 5 (1947) 24
35. Heidrich, L., Fels, E. und Mathias, E.: Brun's Beitr. klin. Chir. 150 (1930), 349 (zit. nach Wide, L. 84)

36. Hirschman, N., Sulman, E. und Sulman, F. G.: Comparison of Aschheim-Zondek-
Test with four serological pregnancy tests
Lancet, London, Juli 11 (1964) 100
37. Hobson, B. M.: The excretion of chorionic gonadotrophin in normal preg-
nancy and in woman with hydratiform mole
J. Obstetr. Gynaec. Brit. Empire 62 (1955) 354
38. Hobson, B. M.: Further observations an the excretion of chorionic go-
nadotrophin by woman with hydratiform mole
J. Obstetr. Gynaec. Brit. Empire 65 (1958) 253
39. Hobson, B. M.: The excretion of chorionic gonadotrophin by woman with
chorioadenoma and choriocarcinoma
J. Obstetr. Gynaec. Brit. Empire 66 (1959) 282
40. Hobson, B. M.: Immunologic pregnancy tests
Brit. Med. Jour. 5345 (1963) 1606
41. Jones, G. E. S., Delfs, E. M. Stran, H. M.: Bull. Johns Hopkins Hosp. 75
(1944) 359 (zit. nach Wide, L., 84)
42. Mc Kean, Ch. M.: Preparation and use of antisera to human chorionic
gonadotrophin
Amer. J. Obstetr. gynec. 80 (1960) 596
43. Keller, M.: Diskussionsbeitrag
Geburtsh. u. Frauenhk. 1 (1963) 92
44. Keller, M. und Beutler,,: Klinische Erfahrungen mit dem Pregnosticon
(zit. nach Mean, P. 61)
45. Keller, M. und Erb, H.: Klinische Erfahrungen mit einem neuen immunologi-
schen Schwangerschaftstest
Gynaecologia 155 (1963) 80
46. Kiessling, W.: Die Bedeutung der hormonalen Untersuchungen im Urin
zur Erkennung des primären Hodenschadens
Arch. klin. exp. Dermat. 219 (1964) 907
47. Kiessling, W. und Müller, Th.: Der Pregnosticontest, eine einfache Schnell-
methode zur Erkennung von Hodentumoren mit Gonado-
tropinausscheidung
Med. Klin. 59 (1964) 1863

48. Kupperman, H.S., Greenblatt, R.B. und Loback C.R.: A two and six hours pregnancytest
J. Clin. Endocr. 3 (1943) 548
49. Laham, E. et S. Tachdjian: Rev. med. Moyen-Orient 17 (1960) 298
(zit. nach Wide, L., 84)
50. Lauritzen, Ch. : Erfahrungen mit dem serologischen Schwangerschaftstest
Med. Klin. 59 (1964) 1365
51. Lauritzen, Ch. : Methoden, Möglichkeiten und klinische Bedeutung von Gonadotropinbestimmungen
I. Teil Med. Klin. 58 (1963) 822
II. Teil Med. Klin. 58 (1963) 863
52. Lemke, I. und Lauritzen, Ch. : Untersuchungen zur serologischen Schwangerschaftsdiagnostik
Zbl. Gynäk. 85 (1963) 1081
53. Liepmann, W. : Über ein für menschliche Placenta spezifisches Serum (III. Mitteilung)
Dtsch. med. Wschr. 29 (1903) 383
54. Lohmeyer, H. und Brosswitz, E. : Der abgestufte immunologische Gonadotropinnachweis in der Diagnostik der normalen und pathologischen Schwangerschaft
Zschr. Geburtsh., Stuttgart 162 (1964) 1
55. Loraine, I. A. and Matthew, G.D. : Chorionic gonadotrophin in toxæmias of pregnancy
J. Obstetr. Gynaec. Brit. Empire 57 (1950) 542
56. Loraine, I. A. : J. Endocr. 6 (1950) 319
(zit. nach Wide, L. 84)
57. Loraine, I. A. : The clinical application of hormon-assay
Edinburgh (1958)
58. Marks, V. and Snackcloth, P. : Transquillizers and Pregnancy tests
Brit. Med. J. (1963 II) 52

59. Marti, M. und Keller, M.: Negative, biologische Schwangerschaftsteste im mittleren Drittel einer Gravidität
Gynaecologia 157 (1964) 27
60. Martius, G. und Daume, E.: Treffsicherheit des Krötentestes (Galli Mainini)
Münch. med. Wschr. 105 (1963) 362
61. Mean, P., Stockmann, J. und Weihs, D.: Valeur clinique des tests de grossesse biologique et immunologique
Therap. Umschau, Bern, 20 (1963) 383
62. Midgley, A.R., Pierce, G.B. and Weigle, W.O.: Proc. Soc. exp. Biol. 108 (1961) 85 (zit. nach Wide, L. 84)
63. Midgley, A.R. and Pierce, G.B.: J. exp. Med. 115 (1962) 289 (zit. nach Wide, L. 84)
64. Mighorst, J.C.A. en Godts, P.: Vergelijking van een serologische Zwangerschapsreactie met de Kikkerproef
Ned. tschr. geneesk. 107 (1963) 1168
65. Molen, H.J. van der, Bakker, J. M. J., Oudkerk, P.M.: Ervaringen met een immunologische zwangerschapreactie "Pregnosticon"
Ned. tschr. geneesk. 106 (1962) 2425
66. Morris, C.J.O.R.: Brit. Med. Bull. 11 (1955) 101
(zit. nach Wide, L.)
67. Oliver, R. A. M.: Hämagglutination-inhibition tests in the Diagnosis of pregnancy
Lancet 11 (1963) 840
68. Opitz, E.: Zur Biochemie der Schwangerschaft
Dtsch. med. Wschr. 29 (1903) 597
69. Philadelphia, V. und Loewit, K.: Erfahrungen mit einem immunologischen Schwangerschaftstest
Wien. klin. Wschr. 74 (1962) 631
70. Raj, G.M.G., Bayron, N., Waitman, R. and Grenn, R.: Two hour immunodiagnostic pregnancytest: Evaluation in 1105 cases
Curr. Therap., Philadelphia 5 (1963) 273

71. Raj, G.M.G., Green, R., Merlino, N. and Raimo, J.: Challenging optimums:
The new two-hour-immunodiagnostic-pregnancy-test
Curr. Therap., Philadelphia 5 (1963) 534
72. Rappe, J.:
Etude du test immunologique de grossesse selon
Bull. Belge Gynaec. Obstetr. 32 (1962) 505
73. Read, Ch. and Stone: An Immunologic Assay for Minute Pituitary Growth Hor-
mone
Amer. J. Dis. Child. 96 (1958) 538
74. Richter, R.H.H. und Arnold, M.: Vorläufige Beobachtungen über den immuno-
logischen Schwangerschaftstest
Gynaecologia 155 (1963) 72
75. Salk, J. E.:
A simplified procedure for titrating hemagglutinating
capacity of influenza virus and the corresponding anti-
body
J. Immunol., Baltimore, 49 (1944) 87
76. Schlösser, W.:
Die abgestufte, immunologische Schwangerschaftsreak-
tion
Med. Klin. 59 (1964) 1418
77. Siegmund, H.:
Pubertas praecox als Folge chorionepitheliomatöser
Wucherungen
Arch. Gynäk. 149 (1932) 498
78. Smith, G.U. und Smith, O.W.: N. England J. Med. 215 (1936) 908
(zit. nach Wide, L., 84)
79. Smith, R.A., Albert, A. und Randell, L.M.: Choriongonadotrophin in blood
and urine during early pregnancy
Amer. J. Obstet. Gynec. 61 (1951) 514
80. Spurney, J. und Hess, Ch.: Wien. klin. Wschr. 8 (1950) 137
(zit. nach Wide, L., 84)
81. Sujiercynska, Z. and Samochowiec, E.: Serological method of detecting
choriongonadotrophin as a test for pregnancy
Path. Microbiol. 24 (1961) 67

82. Vorherr, H.: Nachweis von Chorion- und hypophysärem Gononadotropin
mittels abgestufter Antigen-Antikörperreaktion
(Pregnosticon)
Materia med. Nordmark 16 (1964) 492
83. White, P.: Pennsylv. Med. J. 50 (1947) 705
(zit. nach Wide, L., 84)
84. Wide, L.: An immunological method for the assay of human chorionic
gonadotrophin
Acta endocr., K'hvn 41 (1962) 70
85. Wide, L. et Gemzell, C.A.: An immunological pregnancy test
Acta endocr., K'hvn 35 (1960) 261
86. Witt, H.J.: Über den Wert eines neuen, immunologischen Schwanger-
schaftstestes.
Med. Klin. 59 (1964) 1008
87. Zondek, B.: Die Hormone des Ovariums und des Hypophysenvorder-
lappens
Berlin (1931)
88. Zondek, B. and Sulman, F.G.: The antigonadotropic factor with Consideration
of the Antihormone Problem
Baltimore (1942)

Lebenslauf

Am 3. 7. 1937 wurde ich in München als Sohn des jetzigen Facharztes für Laboratoriumsdiagnostik Dr. med. Rudolf Zeitlmann und seiner Ehefrau Gerda geb. Kraemer geboren.

1943 erfolgte in Würzburg meine Einschulung in die Volksschule und ab 1948 besuchte ich in Starnberg die Oberrealschule, wo ich im Sommer 1957 mit dem Abitur absolvierte.

1958 ergriff ich das Medizinstudium, dessen vorklinischer Teil in Tübingen und klinischer Teil in München durchgeführt wurde. Die naturwissenschaftliche und ärztliche Vorprüfung legte ich 1959 und 1962 in Tübingen ab, das medizinische Staatsexamen habe ich am 1. 7. 1965 in München bestanden.

Am 16. 7. 1965 heiratete ich die medizinisch-technische Assistentin Renate Baumert. Die Ausbildung als Medizinalassistent begann ich an der Universitäts-Kinderklinik München und setzte sie im Kreiskrankenhaus Starnberg an der gynäkologischen, chirurgischen und internen Abteilung fort, wo sie im August 1967 abgeschlossen sein wird.

